

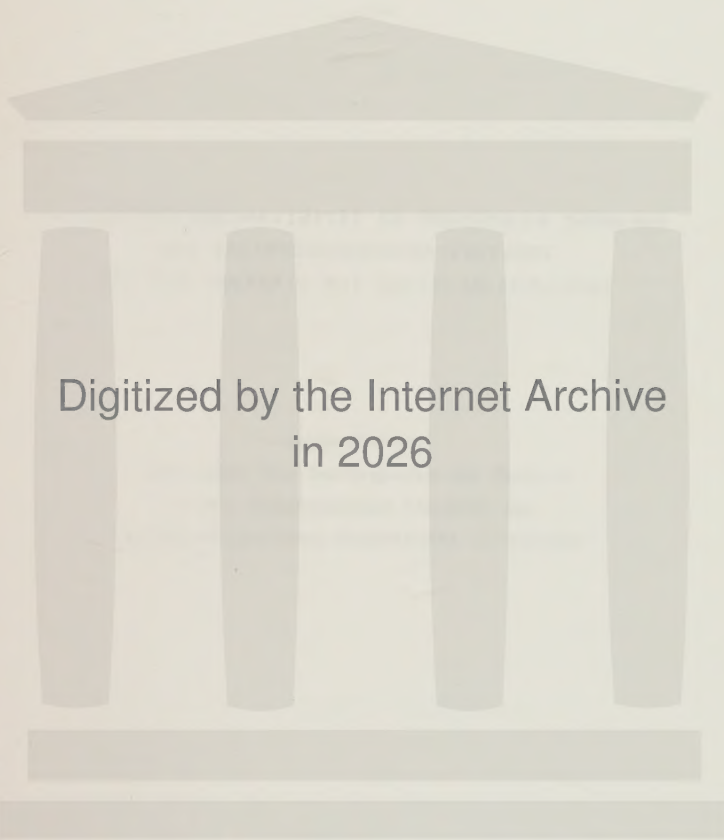
DISACCHARIDASENAKTIVITÄT IM PROXIMALEN DUODENUM
UND GASTRODUODENOSKOPIEBEFUNDE
BEI DER THERAPIE MIT ACETYLSALICYLSÄURE

HEINZ P. FRIEBEL

1987

Disbui. München





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554818_0101

Aus der 2. Medizinischen Abteilung
Gastroenterologie und Hepatologie
Städt. Krankenhaus München-Bogenhausen
Vorstand Prof. Dr. H. Kaess

DISACCHARIDASENAKTIVITÄT IM PROXIMALEN DUODENUM
UND GASTRODUODENOSKOPIEBEFUNDE
BEI DER THERAPIE MIT ACETYLSALICYLSÄURE

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heinz P. Friebe

aus
Rosenheim

Jahr
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Kaess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. Paumgartner
Prof. Dr. P. Eyer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. O. Kuntzen

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.1987

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
1.1	Geschichte	1
1.2	Pharmakologie	2
1.3	Theorie der ASS-Schädigung an der Magenschleimhaut	4
1.4	Epidemiologie	8
1.5	Wirkung von ASS auf die Schleimhaut von Magen und Duodenum	9
1.5.1	Mikroskopisch sichtbare Veränderungen	9
1.5.2	Makroskopisch sichtbare Veränderungen	10
1.6	Effekt verschiedener galenischer Zubereitungen	13
1.7	Fragestellung	15
2.	<u>Methodik</u>	20
2.1	Probanden	20
2.2	Studienplanung	20
2.3	Prüfpräparate	21
2.4	Endoskopie und Biopsie	21
2.5	Beschwerden	22
2.6	Bestimmung der Disaccharidasenaktivität	22
2.6.1	Prinzip	22
2.6.2	Substratlösungen	23
2.6.3	Homogenate	23
2.6.4	Testansatz und Inkubation	24
2.6.5	Glucosebestimmung	24
2.6.6	Proteinbestimmung	25
2.6.7	Berechnung der Disaccharidasenaktivität	26
2.7	Berechnung und Statistik	26

3.	<u>Ergebnisse</u>	28
3.1	Probanden	28
3.2	Titration der Prüfpräparate	29
3.3	Abklärung erhöhter Leerwerte bei der Maltasebestimmung	29
3.4	Disaccharidasenaktivitäten im proximalen Duodenum	29
3.5	Disaccharidasenaktivitäten unter dem Einfluß von ASS	30
3.6	Endoskopisch sichtbare Veränderungen	34
3.7	Beschwerden	37
3.8	Verhalten von Schleimhautschaden zu Beschwerden und von Schleimhaut- schaden zum Abfall der Enzymaktivität	38
3.8.1	Schleimhautschäden-Beschwerden	39
3.8.2	Schleimhautschäden-Enzymaktivität	40
4.	<u>Diskussion</u>	42
4.1	Methodik	42
4.2	Ergebnisse	44
5.	<u>Abbildungen</u>	51
6.	<u>Zusammenfassung</u>	60
7.	<u>Literaturverzeichnis</u>	62

1 . Einleitung

1.1 Geschichte

Acetylsalicylsäure (ASS) gehört zu den am meisten verwendeten Arzneimitteln überhaupt. Die jährliche Weltherstellung wird zwischen 3.000 und 12.000 Tonnen angegeben /43/. In der Bundesrepublik waren 1984 über 50 ASS-haltige Mono- und mehr als 200 Kombinationspräparate im Handel /4/.

Natürlich vorkommende Salicylate aus Weide und Pappel wurden schon von alters her in der Therapie verwendet. Im Jahre 1830 konnte Leroux erstmals Salicin, ein Salicyl-Alkohol-Glykosid, isolieren. Drei Jahre später wurde von Merck reines Salicin aus Weidenrinde ("Salix") als fiebersenkendes Mittel zum halben Preis von Chinin angeboten. Piria setzte 1838 Salicin zur O-Hydroxybenzoesäure um, die neben der Bezeichnung "Spirsäure" (Herstellung aus Mädesüß, *Spiraea ulmaria*) auch den bis heute gebräuchlichen Trivialnamen Salicylsäure (Herstellung aus Rinde der Silberweide, *Salix alba*) erhielt. Gerhard setzte schließlich 1853 Salicylsäure zur Acetylsalicylsäure um, die jedoch zunächst keine Bedeutung in der Therapie erlangte /43/.

Erst zur Jahrhundertwende wurde Acetylsalicylsäure von einem Bayer-Mitarbeiter (Hoffmann) wiederentdeckt, der auf der Suche nach einem im Vergleich zum damals meistverwendeten Na-Salicylat weniger magenreizenden Präparat war. Im Handelsnamen Aspirin sind Wortreste von "Acetyl", und der oben erwähnten "Spirsäure" enthalten /43/. 1899 veröffentlichte Dreser die ersten pharmakologischen Daten /22/ und im gleichen Jahr Wohlgenuth den ersten klinischen Bericht /98/.

Schon einige Jahre nach der Einführung wurde ASS von Patienten für Magenbeschwerden wie Schmerzen, Brennen im Epigastri-

um, Übelkeit und Erbrechen verantwortlich gemacht /26/. Gregerson berichtete 1916 über okkulten Blutverlust bei Patienten, die orale Salicylate nahmen (zit.nach /99/). Die pharmakologische Lehrmeinung blieb jedoch bis in die dreißiger Jahre in Widerspruch zu diesen Berichten /26/. Na-Salicylat sollte durch Freisetzung von Salicylsäure im Sauren schädigen, ASS jedoch wegen ihrer größeren Stabilität den Magen unverändert und ohne Schäden anzurichten, passieren /21/.

Douthwaite und Lintott veröffentlichten 1938 eine gastroscopische Untersuchung der Wirkungen von ASS, Ca-ASS, Salicylsäure und einigen anderen Substanzen an 32 Patienten. Bei dreizehn von sechzehn Patienten, die jeweils 15 grain ASS (= 972 mg) erhielten, zeigten sich Entzündungszeichen in Form von Hyperämie, besonders an der kleinen Kurvatur und um ASS-Teilchen herum /21/.

In den fünfziger und sechziger Jahren wurden besonders Messungen des Blutverlustes nach ASS durchgeführt, um Schäden nachzuweisen, oder die Wirkung unterschiedlicher galenischer Zubereitungen auf den Gastrointestinaltrakt zu vergleichen /1;56;91;99/.

Mit der Einführung der Glasfaserendoskope wurde die direkte Beobachtung der Veränderungen unter verschiedenen Bedingungen relativ einfach, und die Mehrzahl der Untersuchungen in den letzten Jahren haben sich auf diese Weise mit dem Problem der Schleimhautveränderungen in Magen und Duodenum nach ASS beschäftigt.

1.2 Pharmakologie

Acetylsalicylsäure ist eine schwache Säure mit einem pK_5 von 3,5 /43;86/. Der pH einer gesättigten Lösung liegt bei 2.65 /43/. Die Substanz ist nur gering wasserlöslich (0,0033 g/ml

bei 25 °C; /29/), das heißt, läßt man eine Tablette mit 0,5 g ASS in 100 ml Wasser zerfallen, führt dies zu einer Suspension von Partikeln /10/.

Durch Salzbildung mit Ca, Na und Mg kann die Wasserlöslichkeit erhöht werden. Die Salzbildung mit der Aminosäure Lysin wird für Injektionspräparate bevorzugt (z.B. Aspisol^R, Bayer) /43/. In diesem Präparat ist zusätzlich Glycin (Aminosigsäure) enthalten /84/. Glycin erhöht bei Kombination mit ASS deren Löslichkeit und beeinflußt bei oraler Gabe durch Adsorption an die ASS-Partikel die Adhäsion an die Schleimhautoberflächen /80/. Bei einem pH von 3,5 liegt ASS je zur Hälfte in der dissoziierten, wasserlöslichen und in der undissoziierten, lipophilen Form vor /20/. Bei pH-Werten über 5 liegt praktisch nur die hydrophile Form vor, und ASS kann nicht in die Oberflächenzellen der Magenschleimhaut eindringen /61/. Die ASS-Resorption im Magen ist also pH-abhängig. Bei pH 2 wurde, unter während des Experiments mit hypertoner Glucoselösung verzögerter Magenentleerung, innerhalb von 30 min. bis zu 20 % der verabreichten ASS aus dem Magen aufgenommen, während bei pH 6 mit weniger als 1 % nahezu keine Resorption erfolgte /18/.

ASS wird normalerweise schnell resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt ausschließlich über Metabolite, die renal eliminiert werden. Resorbierte ASS wird innerhalb von 10 Minuten bereits zur Hälfte desacetyliert. Das gebildete Salicylal wird zum größten Teil (80 %) mit Glycin zur Salicylursäure umgewandelt, der Rest als Glucuronide ausgeschieden /86/. Die Eliminationskinetik der Salicylsäure ist dosisabhängig und nicht linear. Bei niedriger Dosierung folgt die Bildung der Salicylursäure einer Kinetik 1. Ordnung, in höherer Dosierung einer Kinetik 0. Ordnung. Dieses Verhalten birgt die Gefahr der Kumulation bei Mehrfachgabe. Bei einer Dosis von 0,25 g z.B. beträgt die Halbwertszeit 3 Stunden, bei Gabe von 2 g dagegen 9h /86/.

1.3 Theorie der ASS-Schädigung an der Magenschleimhaut

Die allgemein anerkannte Vorstellung von ASS-Wirkungen am Magen stammt von Davenport und geht von einer lokalen Wirkung aus. Sie beruht auf der Kenntnis des Dissoziationsverhaltens von Acetylsalicylsäure als schwache Säure /20;23/.

Bei niedrigen pH-Werten liegt ASS in der lipidlöslichen Form vor und diffundiert entlang eines Konzentrationsgefälles durch die Zellmembran. In der Zelle herrscht, im Gegensatz zum Magenlumen, ein neutraler pH-Wert vor. ASS dissoziiert und führt in Abhängigkeit von der Menge freier H^+ -Ionen zur Schleimhautschädigung /10/, wobei eine Rückdiffusion von H^+ -Ionen aus dem Mageninhalt auftritt /39/. Davenport ließ 20mM ASS in 100mM HCl (entsprechend ca. 600 mg ASS in 180 ml Magensaft) auf isolierte Hundemägen einwirken und registrierte einen Verlust von H^+ -Ionen und einen Anstieg der Na^+ - und K^+ -Konzentration des Mageninhalts. Zusätzlich traten Blutungen auf. ASS in einer Lösung von 1 mM HCl führte nicht zu Blutungen, obwohl die ASS-Resorption ähnlich schnell erfolgte /20/.

Gestützt wird die Theorie der pH-Abhängigkeit von Schleimhautschäden nach ASS durch Befunde, daß ausreichende Pufferung /10;91/, die Hemmung der Säuresekretion durch H_2 Blocker /52/ und die Gabe von ASS in Form von dünndarmlöslichen Präparaten die Häufigkeit von Schäden senken kann /41; 59;61;74/. Bei Rheumapatienten heilten in acht von neun Fällen Magengeschwüre, die nach ASS-Behandlung aufgetreten waren, trotz weiterer ASS-Therapie unter der Gabe von Cimetidin ab /62/.

Aus Tierversuchen wurde auch über systemische Wirkungen von ASS auf die Magenschleimhaut berichtet. Dauerinfusion von ASS bei Katzen über eine Woche führte bei über der Hälfte der Tiere zu Ulcera, besonders im Antrum /12/. In einer Folgestu-

die führte eine Infusion über 36h nicht zu Ulcera, erst durch die zusätzliche Gabe von Histamin iV. entstanden Geschwüre /38/. Bei Ratten kam es nach intraperitonealer Verabreichung von ASS zu Schäden an der Magenschleimhaut /36/. Eine Studie an fünf freiwilligen Probanden, denen über zwei Stunden 3 g ASS infundiert wurde, erbrachte im Gegensatz dazu keine licht- oder rasterelektronenmikroskopisch nachweisbaren Veränderungen der Magenschleimhaut und ebenfalls keinen Abfall der Potentialdifferenz zwischen Blut- und Lumenseite des Magens (als Parameter für intakte Schleimhautbarriere) /47/.

Demgegenüber führten 600 mg ASS, oral gegeben, zu deutlichen makroskopischen /63/ und mikroskopischen Veränderungen bzw. zum Abfall der Potentialdifferenz /7/. Trotz der teils widersprüchlichen Tierversuchsbefunde scheint doch der lokale, pH-abhängige Effekt der ASS die wesentliche Rolle bei der Entstehung von Schleimhautschäden am Magen zu spielen.

Durch die Befunde, daß ASS-ähnliche Medikamente die Biosynthese von Prostaglandinen durch einen Effekt auf die Cyclooxygenase hemmen /94/, wurden neue Theorien angeregt, die sich mit der Rolle der Prostaglandine beschäftigen. Verschiedene Prostaglandine sind in der Lage, auch in Dosierungen, in denen sie die Magensäuresekretion selbst noch nicht hemmen, die Magenschleimhaut vor dem Einfluß schädigender Agenzien wie z.B. Alkohol, Säure, Gallensäuren oder ASS zu schützen. Diese Eigenschaft wurde mit dem Begriff "Cytoprotection" bezeichnet /82/.

PG E_2 , oral gegeben, konnte z.B. bei gesunden Probanden den Anstieg des Blutverlustes nach Gabe von ASS verhindern /14/. In einer anderen Untersuchung ergab die Vorbehandlung mit 15-R-15-Methylprostaglandin E_2 über 24h eine signifikante Verminderung endoskopisch sichtbarer Schleimhautschäden nach einmaliger Gabe von 1,3 g ASS /32/. Enprostil, ein synthetisches PG E_2 -Analogon konnte die Schleimhautschäden nach fünftägiger Behandlung mit jeweils 2,6 g ASS/die ebenfalls



signifikant vermindern /15/. Prostaglandine sind aber andererseits nicht in der Lage, Schäden durch ASS gänzlich vorzubeugen /35/. Es ist denkbar, daß die Hemmung der endogenen PG-Produktion mit Nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) und der dadurch geringere Schutzeffekt als Mechanismus für die Entstehung der Schleimhautschäden mit in Frage kommt.

Die Magenschleimhaut beim Menschen produziert größere Mengen von Prostaglandinen der Gruppen E, F und I /54/. In einer Studie an je einer Gruppe von gesunden Freiwilligen und von Ulcus duodeni-Patienten wurde der PG-Gehalt der Magenschleimhaut nach ASS- und Paracetamolbelastung bestimmt. Die PG-Werte bei der Ulcus-Gruppe lagen etwas, aber nicht signifikant niedriger. Bei Belastung mit ASS (2,5 g/die 2 Tage) kam es zu einem Rückgang der PG-Werte um über 80 % bei der Gruppe gesunder Freiwilliger, und von über 60 % bei der Ulcusgruppe. Paracetamol, das nur bei den Ulcuspatienten getestet wurde, bewirkte hingegen nur eine Aktivitätsverminderung von 30 % bei deutlich geringeren endoskopisch nachweisbaren Schleimhautschäden /53/. Auch bei licht- und elektronenmikroskopisch untersuchten Biopsien nach Paracetamolbelastung der Magenschleimhaut war eine im Vergleich zu ASS nur minimale Schädigung beschrieben worden /45/. Diese Befunde deuten auf einen Zusammenhang zwischen Prostaglandinsynthesehemmung und dem Ausmaß der Schleimhautveränderungen hin.

Die Hemmung der PG-Synthese kann aber nicht der alleinige Faktor bei der Entstehung von Schleimhautschäden sein. Bei einer Untersuchung am Menschen, bei der die Fähigkeit von NSAID zur Hemmung der Prostaglandinsynthese in Beziehung zur Schleimhautschädigung gesetzt wurde, ließ sich für Paracetamol und Sulindac, eine Vorstufe, dieser Zusammenhang klar nachweisen. Bei anderen Medikamenten wie Ibuprofen, Indometacin, Naproxen und Piroxicam zeigte sich jedoch keine Beziehung zwischen Prostaglandinsynthesehemmung und dem Auftreten von Veränderungen am Magen /8/.

Im Tierversuch an der Ratte ergab sich für den Magen ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Prostaglandinsynthesehemmung durch Indometacin und dem Auftreten von Erosionen; im Dünndarm traten die Schäden durch Indometacin zu einer Zeit auf, in der die Cyclooxygenase-Aktivität bereits wieder anstieg. Außerdem führte ASS zu einer stärkeren und längeren Hemmung der Prostaglandinsynthese im Dünndarm als Indometacin (von über 60 % nach 72h), ohne daß sichtbare Schäden auftraten /96;97/.

Um das Phänomen der Zytoprotektion zu erklären, wurden verschiedene Eigenschaften der PG untersucht. Prostaglandine können die basale und stimulierte Säuresekretion vermindern /81/ und erhöhen zum Teil die Durchblutung der Mucosa /31;73/. Sie fördern die Schleimsekretion /73/ und stimulieren die Bikarbonatsekretion in dosisabhängiger Weise /30;73/. Tatsächlich besteht ein pH-Gradient in der Schleimschicht zwischen der sauren Lumenseite und der Oberfläche der Epithelzellen mit einer alkalischen Zone. Bei Mikroelektrodenmessungen bei Ratten bewegte sich der pH der Schleimschicht bei einem intraluminalen pH von 1,5 im Bereich 1,5 bis zu pH 8. Die Gabe von 10mM ASS mit N-Acetylcystein führte zu einem Abfall des Schleim-pH. Eine Vorbehandlung mit 16-16-dimethyl PG E₂ konnte den Ausgangs-pH anheben und ein Abfallen nach Belastung mit 20mM ASS verhindern /93/. Wahrscheinlich spielt aber zusätzlich ein direkter Effekt auf zellulärer Ebene eine wichtige Rolle. Markierter Alkohol (C-14-Ethanol) z.B. dringt innerhalb kurzer Zeit in die Magenschleimhaut ein und erreicht nach fünf Minuten das Blut. Hohe Alkoholkonzentration in der Schleimhaut führt normalerweise zu Nekrosen. Gibt man PG in niedriger Dosierung bleiben die Nekrosen aus, obwohl der Alkohol genauso schnell eindringt und in Kontakt zu den Zellen tiefer Mucosaschichten kommt /82/.

1.4. Epidemiologie

Die Beziehung zwischen der Einnahme von ASS und dem Auftreten von gastrointestinalen Blutungen bzw. Magen- und Duodenalulcera wurde zum Teil kontrovers diskutiert /16; 17/. Retrospektive Studien mit größeren Fallzahlen (127 Patienten mit Magen bzw. Duodenalulcera /77/; 467 Patienten mit Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt und 517 Patienten mit Ulcera /67/; 346 Patienten mit Hämatemesis und Melaena /57/) ergaben einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von ASS und der Bildung von Magengeschwüren, nicht jedoch für das Ulcus duodeni. In einer Studie an 289 Patienten mit Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt ließ sich dieser Zusammenhang dagegen nicht nachweisen /33/.

Die Beobachtung, daß Patienten häufig Schmerzmittel nahmen, um eine potentielle Ulcussymptomatik zu bekämpfen /57/, verdeutlicht zudem die Schwierigkeit, im Rahmen retrospektiver Studien einen kausalen Zusammenhang zwischen ASS-Einnahme und der Entwicklung von Ulcera oder Blutungen abzuleiten. Die Beziehung von ASS zu Schleimhautveränderungen mit Schwerpunkt im Magen zeigte sich aber auch in prospektiven Studien mit Rheumapatienten. Nach dreimonatiger Behandlung fand sich bei 20 % der vor Behandlungsbeginn gastroscopisch unauffälligen Patienten ein Ulcus ventriculi, bei 5 % ein Ulcus duodeni /68;74/.

1.5. Wirkung von Acetylsalicylsäure auf die Schleimhaut von Magen und Duodenum

1.5.1 Mikroskopisch sichtbare Veränderungen

Sowohl im Tierversuch als auch bei freiwilligen Probanden zeigten sich nach oraler Gabe von ASS licht- und elektronenmikroskopisch nachweisbare Veränderungen. An 7 Probanden wurden Potentialdifferenzveränderungen und Magenschleimhautschäden nach 600 mg ASS-Suspension oral untersucht /7/. In den Biopsien, die in den ersten Minuten nach Arzneimittelgabe gewonnen wurden, zeigte sich lichtmikroskopisch Vakuolenbildung in den Zellen, Entfärbung des Zytoplasmas und Kernverklumpung. Elektronenmikroskopisch war die Schädigung einzelner Zellen nachweisbar. Im weiteren Verlauf rupturierten mehr apikale Zellmembranen, und es kam zu Zellabschilferungen. Nach 10 Minuten war ein Maximum von 25 % der Schleimhautzellen geschädigt. Nach Ablauf einer Stunde ging der Anteil auf 10 % zurück. Betroffen waren besonders die Regionen zwischen den Foveolae, die Tight-Junctions blieben intakt. Die ebenfalls signifikant veränderte Potentialdifferenz erreichte nach einer Stunde wieder den Ausgangswert, und nach 6h waren keine mikroskopisch sichtbaren Veränderungen mehr festzustellen, wofür ein nach oben Wandern intakter Zellen in Frage kommt /7/. Ähnliche Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe haben außerdem gezeigt, daß sowohl die Pufferung mit Na-Bikarbonat /10/ als auch die Vorbehandlung mit Cimetidin /52/ die Magenschleimhautschäden signifikant vermindern können. Bei Biopsien von Billroth-II-Patienten, die präoperativ über 3-5 Tage mit ASS behandelt wurden, fanden sich ebenfalls Zytolyse und Zellabschilferungen im Magen. Im Jejunum kam es nicht zu Schleimhautveränderungen /37/. Die Untersuchung des Effektes oraler ASS auf die Entwicklung von Magenschleimhautschäden bei der Ratte zeigte 10 min. nach Exposition

ebenfalls Zeichen von Kernverklumpung, Zytolyse und Zellabschilferung. Puffern mit Na-Bikarbonat verhinderte das Auftreten ausgeprägter Veränderungen /79/. Bei der Maus /40/ und dem Meerschweinchen /37/ traten nach Verabreichung von ASS ähnliche Defekte auf. In lichtmikroskopisch normaler Schleimhaut ließen sich elektronenmikroskopisch intrazelluläre Reparaturvorgänge nachweisen /37/. An drei Patienten mit endständiger Jejunostomie bei Jejunioilealem Bypass wegen Fett-sucht wurde die morphologische Antwort der Jejunal-schleimhaut auf Belastung mit 80mM HCl, 40mM ASS und 40mM ASS in 40mM HCl untersucht. Säureexposition allein führte zu lokalen Zottenspitzen-erosionen, zu Erythrozytenaustritt und, im Gegensatz zur Verabreichung von ASS alleine zusätzlich zu Veränderungen am Bürstensaum. Die Instillation von ASS mit Säure führte ebenfalls zu elektronenmikroskopisch sichtbaren Bürstensaumveränderungen, Zottenspitzen-erosionen und zu Blutaustritt. Nach fünf Minuten waren bei jeder der drei Lösungen zwischen 25 und 35 % der Zotten geschädigt. Wie im Magen, trat auch im Jejunum nach einer Stunde eine deutliche Erholung auf /46/. Mikroskopische Untersuchungen im Duodenum liegen nicht vor.

1.5.2 Makroskopische Veränderungen

Der Frage, inwieweit die kurzzeitige Gabe von ASS zu makroskopisch sichtbaren Schleimhautveränderungen im Magen und Duodenum führt, wurde in endoskopischen Untersuchungen nachgegangen. Die einmalige Gabe von ASS in einer Dosierung von 650 mg führte bei gesunden Freiwilligen innerhalb einer Stunde zu Erythemen und Petechien, kaum jedoch zu Erosionen im Magen. Das Duodenum blieb unauffällig /11;34;63/. Bis zwei Stunden danach nahmen die Läsionen zu, und blieben dann bis zu vier Stunden konstant /34/. Nach 24h waren die Veränderungen geringer, aber noch deutlich nachweisbar /11/.

Die Behandlung mit mehreren 650 mg Einzeldosen (entsprechend

zwischen 2,6 und 3,25g Gesamtdosis) über 24h führte zu einer Zunahme der Schäden im Vergleich zur Einzeldosis. Es kam bei fast allen Probanden dieser Studien zusätzlich zu Erosionen im Magen /34;42;63/, und bei mehr als der Hälfte zu Erythem, Petechien und Erosionen nun auch im Duodenum /42;63/. Erosionen wurden dort beschrieben, wo zwei Stunden nach der ersten Dosis die deutlichsten Veränderungen sichtbar waren /34/. Bis zu einem Tag Behandlungsdauer traten praktisch keine Beschwerden auf /42;63/.

Bei ein- bis zweiwöchiger Anwendung von ASS zeigte sich in einigen Studien eine gewisse Toleranzentwicklung. Bei einwöchiger Behandlung mit 3,25g/die fand sich ein Maximum der Schäden im Magen nach 3 Tagen; nach 7 Tagen waren weniger Veränderungen sichtbar als nach dem ersten Behandlungstag /34/. In einer weiteren Untersuchung zeigte sich nach einer Woche Behandlung mit 3,9g/die ein höherer Schädigungsgrad als nach 24h. Probanden, die statt 7 über 10 Tage behandelt wurden, hatten jedoch wieder einen, im Vergleich zur Behandlung über eine Woche, niedrigeren Grad der Schleimhautschädigung /61/. In einer anderen Studie konnte nach zwei Wochen mit 5,0g/die kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zur Behandlung über 3 Tage gefunden werden. Die Probanden waren in diesem Fall allerdings Rheumapatienten, die zum Teil vor der Behandlung schon eine histologisch gesicherte Gastritis aufwiesen /72/. Andere Autoren berichteten nach einer Therapiedauer von ebenfalls zwei Wochen mit 2,6g/die bei allen Probanden, wie schon nach einem Tag, über Erosionen im Magen, und bei gut der Hälfte auch über Erosionen im Duodenum. Die Zahl der Petechien nahm jedoch im Vergleich zur Behandlung über 24h ab /41;63/.

Nach ein- bzw. zweiwöchiger Behandlung mit den verschiedenen Dosierungen /11;41;63/ klagten mehr als die Hälfte der jeweiligen Probanden über Oberbauchbeschwerden. Es bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der endosko-

pisch sichtbaren Schleimhautschäden und der Angabe von Beschwerden /61/.

Langzeituntersuchungen liegen von Rheumapatienten vor, die über mehr als drei Monate in einer Dosierung zwischen 2,6 und mehr als 4g/die ASS, teilweise in Kombination mit anderen nichtsteroidalen Antiphlogistika, behandelt wurden. Im Vergleich zu den Versuchen mit ein- bzw. zweiwöchiger Behandlung gesunder Freiwilliger, bei denen praktisch alle Probanden Erosionen im Magen zeigten, kam es hier nur bei 40 % zu diesen Veränderungen. Allerdings entwickelten 20 % der Patienten ein Ulcus ventriculi /68;74;88/.

Die meisten Erosionen und Ulcera fanden sich im Antrum, weniger im Duodenum und im Corpus /88/. Auch bei kürzerer Therapiedauer von ein bis zwei Wochen waren die Schäden im Magen häufiger als im Duodenum /63;68;74/, der Schwerpunkt der Veränderungen im Magen lag im Antrum /11;13;41;42;63/.

Diese Beobachtungen korrespondieren auch mit tierexperimentellen Befunden. Bei Ratten, die über vier Wochen mit ASS behandelt wurden, zeigte sich eine verstärkte Proliferation von Epithelzellen im Fundus; im Antrum jedoch nur in geringem Maße. Im Duodenum nahm die Zahl der proliferierenden Zellen in den ersten vier Zellpositionen der Krypten zu /25/. Bei der Maus wurde gezeigt, daß dies die Zone von Zellen ist, aus der alle Epithelzellen des Dünndarmes stammen /9/. ASS stimuliert also im Tierversuch besonders die Proliferation der Epithelzellen im Fundus und von Stammzellen in den Duodenalkrypten. Im Antrum, wo sich bei Versuchspersonen die endoskopisch sichtbaren Veränderungen besonders zeigen, kommt es nur zu einer geringen Zunahme des Zellumsatzes.

Einen indirekten Hinweis darauf, daß die Zunahme des Zellumsatzes auch beim Menschen eine Rolle spielt, stellt die Beobachtung dar, daß das Zeitintervall bis zum völligen Verschwinden der Schäden im Magen nach Absetzen der Therapie bei Behandlung über einen Tag wesentlich länger war als nach 8 Behandlungstagen (8 bzw. 3 Tage) /34/.

Wie schon oben erwähnt, ergibt der Vergleich der Schädigung nach unterschiedlich langer ASS-Exposition, trotz einiger widersprüchlicher Befunde, Hinweise auf eine Toleranzentwicklung der Magenschleimhaut. Auch im Tierexperiment war dies beobachtet worden. Beim Hund heilten Erosionen trotz weitere Gabe von ASS innerhalb von 5-12 Tagen ab /44/, bzw. verringerten sich deutlich /28/. Der Schutz durch die kontinuierliche Anwendung von ASS sollte auch eine Therapiepause von 2 Tagen überdauern /44/. Auch bei der Ratte fand sich bei Behandlung über 3,14,28 bzw. 56 Tage jeweils eine signifikant geringere Zahl von Erosionen im Magen als nach ASS-Gabe über einen Tag auftraten. Die Adaptation überdauerte jedoch nicht eine Therapiepause von 3 Tagen /49/.

1.6. Effekt verschiedener galenischer Zubereitungen

Seit langem schon wird untersucht, ob die gastrointestinalen Nebenwirkungen von ASS durch verschiedene galenische Zubereitungen zu vermindern sind. Schon Douthwaite führte 1938 seine gastroskopischen Untersuchungen u.a. mit Ca-ASS als gut lösliche Form und mit ASS durch /21/. Er beschrieb eine geringere Schädigung durch Ca-ASS, die sich bei späteren Blutverlustmessungen nicht bestätigen ließ /56;99/. Dies deckt sich mit den Befunden aus neuerer Zeit, daß vollständiges Auflösen von ASS vor der Einnahme nicht zur Verminderung der Schleimhautschäden führt /34/.

Messungen des Blutverlustes nach verschiedenen ASS-Präparaten ergaben, daß Alka Seltzer^R (eine im Vergleich zu ASS stark gepufferte Zubereitung) im Gegensatz zu ASS, ASS-Brausetabletten, Ca-ASS, und Glycin-ASS den Blutverlust signifikant verminderte /99/. Allgemein verlieren über 70 % der Patienten nach Gabe von 2 bis 4 g/die ungepuffert ASS zwischen 3 und 6ml Blut pro Tag mit dem Stuhl /13;18;69/. Wenn ASS in gepuffert Form gegeben wurde, nahm der Blutverlust in Abhängigkeit vom Grad der Pufferung ab /65/. Bei Gastrocamera - Untersuchungen zeigte sich, daß ASS, in basischem Milieu gegeben, keine makroskopisch sichtbaren Schleimhautveränderungen, in saurer Umgebung jedoch bei der Hälfte der Probanden Schäden hervorrief /91/. Die Wirkung der ASS auf die Magenschleimhaut ist also pH-abhängig. Auch spätere Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen bestätigen dies: Pufferung mit Bicarbonat konnte einen Abfall der Potentialdifferenz und die Ausbildung von mikroskopisch nachweisbaren Schäden verhindern /10/. Die Hemmung der Säuresekretion mit Cimetidin konnte die Veränderungen zumindest deutlich vermindern /52/ und führte in einer anderen Untersuchung zum Abheilen von Magen und Duodenal-ulcera, die nach ASS-Behandlung aufgetreten waren, trotz Fortsetzung der ASS-Therapie /62/. Andere Autoren hingegen konnten einen Rückgang von Schleimhautschäden bei Therapie mit ASS, Cimetidin und Antacida an freiwilligen Versuchspersonen nur für das Duodenum zeigen /60/.

Endoskopische Studien, bei denen der Effekt von ASS, gepuffert ASS und dünndarmlöslichen Zubereitungen verglichen wurde, ergaben weder für den Magen noch für das Duodenum einen Vorteil für die gepufferten Präparate /41;59;61;68;74;88/. Diese enthielten jedoch zu wenig Puffer, um den pH ausreichend anheben zu können /59/. Unterschiede ergaben sich für die dünndarmlösliche Form. Sowohl bei Kurzzeitbehandlung über ein bis zwei Wochen /41;59;61/, als auch bei Therapie über 3 Monate /68;74;88/ waren die Veränderungen

am Magen geringer ausgeprägt als nach ASS bzw. schwach gepufferter ASS. In einigen Veröffentlichungen wurde dies auch für das Duodenum berichtet /41;59;61/. Andere Untersucher konnten dagegen einen niedrigeren Grad der Schleimhautschädigung bei Behandlung mit ASS in dünndarmlöslicher Form nur für den Magen finden /68/.

1.7 Fragestellung

Der Vergleich mikroskopisch sichtbarer Veränderungen mit endoskopisch-makroskopisch erhobenen Befunden nach Belastung der Magenschleimhaut mit ASS ergibt Widersprüche.

Nach einmaliger Gabe von ASS kommt es bei weniger als der Hälfte der Probanden zu makroskopisch sichtbaren Veränderungen im Corpus/Fundus-Bereich des Magens /11;63/. Die licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung von Biopsien, die nach ASS-Gabe blind mit einer unter Durchleuchtungskontrolle am Fundus positionierten Sonde gewonnen wurden, zeigte demgegenüber in allen Fällen Schäden, wie sie im Kapitel über mikroskopisch sichtbare Veränderungen beschrieben wurden /7/. Die Dosis an ASS war in den drei Untersuchungen annähernd gleich (einmalig 650mg /7;63/ bzw. 500mg /11/). Selbst wenn alle biopsierten Probanden /7/, was nicht untersucht worden ist, endoskopisch nachweisbare Schleimhautveränderungen gezeigt hätten, ist doch anzunehmen, daß zumindest ein Teil der blind und damit zufällig gewonnenen Biopsien aus makroskopisch unauffälligen Schleimhautarealen stammt. Im Duodenum traten nach Behandlung mit einer Einzeldosis keine mit dem Endoskop sichtbaren Veränderungen auf /11;63/. Mikroskopische Untersuchungen im Duodenum liegen nicht vor.

Rückschlüsse lassen sich aber aus der Beobachtung am Jejunum ziehen, daß Säure, ASS bzw. ASS mit HCl gegeben, zu Zottenspitzenerosionen und Verlust des Bürstensaumes (nach Säureexposition) führt /46/.

An Ratten wurden makro- und mikroskopische Veränderungen der Magenschleimhaut durch absoluten Alkohol mit und ohne Vorbehandlung durch PG E₂ untersucht. In beiden Behandlungsgruppen war nach Alkoholexposition 78 % der Schleimhautoberfläche mikroskopisch gesehen geschädigt, während makroskopisch sichtbare Veränderungen nur in der Gruppe ohne PG-Vorbehandlung auftraten /55/.

Die Beurteilung des Schweregrades ASS-bedingter Veränderungen nach allein makroskopischen Kriterien erscheint deshalb problematisch, da auch bei äußerlich unauffälliger Schleimhaut mikroskopisch sichtbare Schäden vorliegen können.

ASS vermag außerdem die Funktion des Dünndarmes zu verändern, was bei Messungen der Glucoseresorption und des intrazellulären ATP-Gehaltes an Probanden gezeigt wurde /3/. Bei Versuchen mit Ratten führte die Gabe von Ca-ASS bzw. Na-Salicylat zu einer signifikanten Abnahme der Aktivität von einigen der gemessenen Enzyme im Dünndarmhomoogenat /90/.

Unsere Überlegung war, neben den makroskopisch sichtbaren Veränderungen einen anderen Parameter zu finden, um ASS-Einflüsse auf die Schleimhaut zu beschreiben. Es sollte untersucht werden, inwieweit sich Disaccharidasenaktivitäten im proximalen Duodenum unter oraler Therapie mit Acetylsalicylsäure verändern. Die intestinalen Epithelzellen durchlaufen bei ihrer Wanderung aus den Krypten bis zu den Zottenspitzen einen Entwicklungsprozeß. An chirurgisch gewonnenem Material war die Verteilung von Enzymaktivitäten beim Menschen in verschiedenen Höhen der Schleimhaut untersucht worden. Dabei zeigte sich, daß die Aktivität für Maltase, Isomaltase, Irehalase und Saccharase im Duodenum von den Krypten aus bis zu einem Maximum auf halber Zottenhöhe zunimmt, wodurch praktisch die gesamte Disaccharidasenaktivität in den Zotten zu liegen kommt. Andere Enzyme z.B. Sau-

re Phosphatase und β -Galactosidase wiesen dagegen eine gleichmäßige Verteilung zwischen Krypten und Zotten auf /76/. Disaccharidasen müßten also aufgrund ihrer Lokalisation im Bürstensaum /2;89/ und ihrer Aktivitätsverteilung (Entwicklung des Großteils der Disaccharidasenaktivität erst in den höher gelegenen, älteren Zellen) /76/ empfindlich auf Zottenerosionen und Verlust des Bürstensaumes reagieren.

Bei Kindern mit Zöliakie wurde ein Zusammenhang zwischen intakter Schleimhautmorphologie und der Höhe der Enzymaktivitäten für Disaccharidasen /87/ und Peptidasen /2/ gezeigt. In der floriden Phase der Erkrankung mit atrophischer Mucosa, sowohl im Duodenum als auch im Jejunum, waren die Disaccharidasenaktivitäten vermindert; bei klinischer und histologischer Remission besserten sich die Werte. Die Lactasewerte blieben jedoch stärker erniedrigt /87/. Dies ist eventuell dadurch zu erklären, daß im Vergleich zu Maltase-, Trehalase- und Saccharaseaktivität (Maximum auf halber Zottenhöhe) die Aktivität der Lactase (Messung im Jejunum) an der Zottenspitze im Bereich der ältesten Zellen am höchsten ist. Möglicherweise liegt eine histologisch unauffällige Schleimhaut vor, bei der aber, durch verstärkten Umsatz bedingt, die Zellen relativ jung sind, und bei denen sich die Lactaseaktivität deshalb nicht voll ausbilden kann /76/. Bei Zöliakiekindern in vollständiger bzw. nahezu vollständiger histologischer Remission unter glutenfreier Diät wurden Saccharase- und Peptidasenwerte im distalen Duodenum gemessen, die sich nicht von der Kinderkontrollgruppe bzw. den Werten bei Erwachsenen unterschieden. Bei Kindern mit atrophischer Mucosa zeigte sich dagegen eine signifikante Erniedrigung aller gemessenen Enzymaktivitäten /2/.

Es ist deshalb, da ASS zumindest im Jejunum zu Erosionen und Bürstensaumschäden /46/ führen kann, zu erwarten, daß sich eine Schädigung der Schleimhaut im proximalen Duodenum durch ASS neben makroskopisch sichtbaren Veränderungen auch in der

Aktivität der Disaccharidasen niederschlägt.

Im Einzelnen wurden folgende Fragen untersucht:

- Wie hoch liegt die Aktivität für Lactase, Saccharase, Trehalase und Maltase im Bereich der ersten beiden Kerckring'schen Falten unmittelbar postbulbär und wie verhält sich die Disaccharidasenaktivität in diesem Bereich unter oraler Behandlung mit Acetylsalicylsäure? (Die Entnahmestelle wurde gewählt, um bei guter endoskopischer Erreichbarkeit eine möglichst gleichbleibende Lokalisation der Proben zu gewährleisten.)
- Welche endoskopisch nachweisbaren Schleimhautschäden in Magen und proximalen Duodenum und welche Beschwerden treten auf?
- Ist der Effekt in einer zweiten Behandlungsperiode gleich?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von sichtbaren Schleimhautschäden und dem Verhalten der Enzymaktivität?
- Beeinflusst Glycin als Zusatz zu ASS das Ausmaß eventueller Enzymaktivitätsveränderungen, von Schleimhautschäden oder Beschwerden?

Glycin gehört zu den pharmazeutisch verwendeten, nichtessenziellen Aminosäuren /64/. Es ist ein weißes, geruchloses, kristallines Pulver mit süßem Geschmack /70/. Der pk-Wert der Carboxylgruppe liegt bei 2,34 /71/. Glycin wurde als Süßungsmittel verwendet, und diente dazu, den bitteren Nachgeschmack von Saccharin zu überdecken /27/.

Glycin ist u.a. als Puffer in Mitteln gegen Hyperacidität z.B. Neutrasid^R, in ASS - Injektionspräparaten z.B. Aspisol^R /84/ und, um die Magenreizung durch ASS zu vermindern, auch in einigen ASS-Tabletten enthalten /70/.

Aus pharmakologischen Untersuchungen mit Acetylsalicylsäure in Verbindung mit Glycin wurde berichtet, daß ASS in einer Glycinlösung besser löslich war und daß eine Adsorption von Glycin an ASS-Partikel auftrat. Dies erklärt, warum sich Tabletten mit ASS und Glycin als Inhaltsstoffe im Mund schnell auflösen, ohne daß die ASS geschmeckt werden kann oder, wie sonst, Partikel an der Schleimhaut haften bleiben /80/.

2. Methodik

2.1. Probanden

Zwanzig freiwillige, gesunde Probanden nahmen an der Studie teil. Sie wurden über den Zweck und die Risiken der Untersuchung aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis. Voraussetzung zur Teilnahme war das Fehlen einer Medikamenten- oder Ulcusanamnese und ein unauffälliger Gastroskopiebefund vor Behandlungsbeginn.

2.2. Studienplanung

Die Versuchspersonen wurden doppelt blind zwei Behandlungsgruppen zu je 10 Probanden zugeteilt. Die Behandlung erfolgte über zweimal je sieben Tage, unterbrochen durch eine Wash-out-Phase von ebenfalls sieben Tagen. Bei jedem Probanden wurden vier Gastroduodenoskopien durchgeführt und dabei Biopsien aus dem proximalen Duodenum entnommen: vor Behandlungsbeginn (Biopsie 1), nach der ersten Behandlungswoche (Biopsie 2), nach der Wash-out-Phase (Biopsie 3) und nach der zweiten Behandlungswoche (Biopsie 4). Waren vor der zweiten Behandlungsperiode noch makroskopische Veränderungen der Magen- oder Duodenalschleimhaut sichtbar, wurde die Wash-out-Phase um eine Woche verlängert; toleriert wurden dabei noch leichte Hyperämie bzw. vereinzelte Petechien. Die Endoskopie- und Biopsiebefunde nach der zweiten Wash-out-Phase wurden dann als Biopsie 3 in die Auswertung mit einbezogen. Zur Berechnung der normalen Disaccharidasenaktivitäten im proximalen Duodenum von Lactase, Saccharase, Irehalase und Maltase wurden auch die Werte von Drop-out-Probanden mit verwendet.

2.3. Prüfpräparate

Präparat A: 500mg ASS, 250mg Aminoessigsäure in Tablettenform.

Präparat B: 500mg ASS, in Tablettenform

Die Präparate wurden von der Firma Dr. R. Pfleger, Chemische Fabrik Bamberg zur Verfügung gestellt und waren äußerlich nicht zu unterscheiden. Jeder Proband erhielt für jede Behandlungsperiode 21 (+3 Reserve) Tabletten, die mit dem Prüfcode und Angaben zur Art der Anwendung gekennzeichnet waren sowie zum Suspendieren der Tabletten vor der Einnahme ein 100ml-Becherglas.

Die Probanden wurden gebeten, dreimal täglich nach dem Essen eine Tablette in 100ml Wasser zu suspendieren und dann einzunehmen.

Titration der Prüfpräparate: Der pH-Wert einer Suspension der verwendeten Prüfpräparate und deren Pufferkapazität wurde bestimmt (PHM 62 Standard pH-Meter, TIT 60 Titrator, Autoburette ABU 12; Fa. Radiometer Copenhagen, Willich). Zur Titration wurde 0,1 N NaOH-Lösung verwendet und jeweils 1 ml Suspension bis pH 7 titriert.

2.4. Endoskopie und Biopsie

Die Gastroduodenoskopien wurden in Oberflächenanästhesie des Rachens mit einem Olympus GIF-P Gastroskop durchgeführt. Alle Endoskopien wurden vom selben Untersucher ohne Kenntnis des angewandten Prüfpräparates oder der Beschwerden des Probanden vorgenommen. Die Probanden blieben über Nacht nüchtern und wurden am nächsten Morgen, ca. 12 Stunden

nach Einnahme der letzten ASS-Dosis untersucht.

Die endoskopischen Befunde wurden nach Hyperämie, Petechien, Erosionen und Ulcera unterschieden und für Corpus, Antrum und Bulbus duodeni getrennt in einem standardisierten Protokoll aufgezeichnet.

Jeweils vier Zangenbiopsien wurden aus den ersten beiden Kerckring'schen Falten unmittelbar postbulbär entnommen, in Parafilm eingeschlagen und bis zur Bestimmung der Disaccharidasenaktivität tiefgefroren. Die Entnahme erfolgte gezielt aus makroskopisch nicht geschädigten Schleimhautarealen.

2.5 Beschwerden

Die Probanden wurden gebeten, ihre Beschwerden an jedem Behandlungstag unterteilt nach "Sodbrennen", "Übelkeit", "Erbrechen", "Magenschmerzen" und "andere Beschwerden" und die Dauer (vorübergehend, ständig) und Stärke (gering, stark) auf einem vorgedruckten Protokoll anzukreuzen.

2.6 Bestimmung der Disaccharidasenaktivität

Vier Enzymaktivitäten wurden modifiziert nach Dahlqvist /19/ bzw. Rommel /83/ bestimmt: lactase, Saccharase, Irehalase, Maltase.

2.6.1 Prinzip:

Die Schleimhautpartikel wurden in Aqua dest. homogenisiert. Proben bzw. Verdünnungen dieses Homogenats wurden mit Substratlösungen der entsprechenden Disaccharide im Wasserbad inkubiert und die Reaktion durch Kochen gestoppt. Die in definierter Zeit aus den Disacchariden freigesetzte Glucose wurde mit einem handelsüblichen Glucosebestimmungsreagenz gemessen, auf die Menge Protein bezogen und die En-

zymaktivität in U/Gramm Eiweiß ausgedrückt. Die Lactaseaktivitäten von Probanden mit isoliertem Lactasemangel wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen. Lactasemangel war definiert als Lactase/Trehalaseaktivität kleiner als 0,3.

2.6.2 Substratlösungen:

Es wurden 0,056 molare Lösungen der entsprechenden Disaccharide in 0,1 molarem Maleatpuffer mit einem pH von 5,8 verwendet.

Maleatpuffer: 5,8g Maleinsäure wurden in 70ml 1N NaOH und ca. 400ml Aqua dest. gelöst. Anschließend wurde auf pH 5,8 titriert (pH-Meter, Autoburette, Firma Radiometer Copenhagen) und mit Aqua dest. auf 500ml aufgefüllt.

Substratlösungen:	- 1,008g Lactose	= 2,8mmol
	- 0,958g Saccharose	= 2,8mmol
	- 0,958g Trehalose	= 2,8mmol
	- 1,008g Maltose	= 2,8mmol

wurden jeweils mit Maleatpuffer auf ein Volumen von 50ml aufgefüllt (entsprechend einer 0,056 molaren Lösung) und 0,5ml Toluol zur Konservierung zugesetzt. Die Lösungen wurden im Kühlschrank aufbewahrt.

2.6.3 Homogenate:

Das Biopsiematerial wurde mit 600ul kaltem Aqua dest. unter Kühlung homogenisiert (Potter-Elvehjem-Homogenisator, Ika-Werk, Staufen). Für die Lactasebestimmung wurde das unzentrifugierte Totalhomogenat verwendet, für die Saccharase- und Trehalasemessung daraus eine Verdünnung 1:5 und für die Maltasebestimmung eine Verdünnung 1:20 hergestellt.

2.6.4 Testansatz und Inkubation

Leerwert: Je 50ul Homogenat bzw. Verdünnung mit 50ul der entsprechenden Substratlösung in ein Reagenzglas pipettieren, zwei Minuten kochen (zur Eiweißdenaturierung), zentrifugieren, mit Parafilm verschließen und während der Inkubationszeit der Probe kühlen.

Probe: Jeweils 50ul Homogenat bzw. Verdünnung mit 50ul der entsprechenden Substratlösung in zwei Reagenzgläser pipettieren, mit Parafilm verschließen und eine Stunde bei 37 °C im Wasserbad inkubieren, anschließend kochen, zentrifugieren und kühlen wie Leerwert.

2.6.5 Glucosebestimmung:

Die während der Inkubationszeit von den Schleimhautenzymen aus den Disacchariden freigesetzte Glucose wurde mit der GOD-Perid-Methode (Fa. Boehringer, Mannheim) gemessen.

Testprinzip /78.1/:



Standardwert: 50ul Glucosestandard (9,1mg/dl, Boehringer, Mannheim) in je 2,5ml und 5ml GOD-Reagenz pipettieren, mischen, 15 min. im Wasserbad inkubieren und bei 578nm gegen GOD-Reagenz ablesen (Eppendorf 1101 M-Photometer, Fa. Netheler und Hinz, Hamburg)

Leerwert und Probenwert: je 50ul Überstand aus den Leerwert und Probenreagenzgläsern in 2,5 (lactase, Sacchara-

se, Irehalase) und 5ml (Maltase) GOD-Reagenz pipettieren, mischen, 15min. bei 37 ° im Wasserbad inkubieren und bei 578nm gegen GOD-Reagenz ablesen.

Abklärung erhöhter Leerwerte bei der Maltasebestimmung: Zur Klärung der Frage, ob die stets erhöhten Leerwerte bei der Maltasebestimmung durch Glucoseverunreinigungen der Substratlösung oder eventuelle maltosespaltende Enzyme der GOD-Reagenzien verursacht werden, wurden Vergleichsmessungen mit Maltoselösung nach der GOD-Perid-Methode und der Hexokinase-Methode (Fa. Boehringer, Mannheim) durchgeführt /78.2/. Ablesung im Photometer bei 365 nm (DB-GI Grating Spectrophotometer, 10" Recorder; Fa. Beckman, München).

2.6.6 Proteinbestimmung:

Testprinzip /51/ Peptide und Proteine bilden mit Kupfersalzen eine gefärbte Komplexverbindung, deren Farbibtensität der Eiweißkonzentration proportional ist und die photometrisch gemessen werden kann.

Standardwert: Precinorm U (Boehringer) 1:10 verdünnen, um in den Bereich der Proteinkonzentration des Homogenats zu kommen. Je 100ul dieser Verdünnung mit 1,0ml Biuret-Reagenz in zwei Reagenzgläser pipettieren, bei Raumtemperatur 30min inkubieren und bei 546nm gegen Biuret-Reagenz ablesen.

Probenwert: Je 100ul Homogenat in 1,0ml Biuret-Reagenz pipettieren, inkubieren, ablesen wie Standardwert.

2.6.7 Berechnung der Disaccharidasenaktivität:

Die Enzymaktivität wurde berechnet als Substratumsatz (gemessen an der Menge der freigesetzten Glucose) unter definierten Bedingungen (Substratsättigung, Konstanz von Temperatur, pH und Ionenmilieu) in μmol pro Gramm Protein pro Minute.

Glucoseberechnung:

$$\frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times \text{mg\% Glucosegehalt Standard}$$

Proteinberechnung:

$$\frac{\text{Extinktion Analyse}}{\text{Extinktion Standard}} \times \text{mg\% Proteingehalt Precinorm U}$$

Aus der Inkubationszeit, dem Molekulargewicht der Glucose und den entsprechenden Verdünnungen ergibt sich für Lactase und Saccharase (μmol Glucose aus μmol Substrat):

$$\frac{\text{mg\% Glucose}}{\text{mg\% Protein}} \times 185 \times \text{Verdünnung Homogenat} = \text{U/Gramm Protein}$$

und für Trehalase und Maltase ($2\mu\text{mol}$ Glucose aus μmol Substrat):

$$\frac{\text{mg\% Glucose}}{\text{mg\% Protein}} \times 92,5 \times \text{Verdünnung Homogenat} = \text{U/Gramm Protein}$$

2.7. Berechnung und Statistik

Die Auswertung wurde mit Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik (ISB) der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgenommen. Zur Berechnung von Durchschnittswerten der

Disaccharidasenaktivitäten wurden die Einzelwerte logarithmiert, um die unsymmetrische Verteilung der Enzymaktivität einer Gauss-Kurve anzugleichen. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen und Perioden wurde deshalb ebenfalls mit logarithmierten Werten und einem I-Test /85,S.209-216/ durchgeführt und die Ergebnisse anschließend delogarithmiert. Zum Vergleich der Häufigkeit von Schleimhautveränderungen und Beschwerden wurde wegen der geringen Zahl von Probanden der exakte Test nach Fisher /85,S.288-290/ verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Probanden

Insgesamt 29 Probanden unterzogen sich der ersten gastroscopischen Untersuchung. Zwei von ihnen wurden wegen vorbestehender Veränderungen am Magen (Petechien präpylorisch bzw. Erosionen und Hyperämie) nicht in die Studie aufgenommen.

Je ein Proband aus beiden Behandlungsgruppen konnte wegen einer Erkältung nur an den ersten beiden Endoskopien teilnehmen. Vier Probanden (einer aus Gruppe A, drei aus Gruppe B) waren nach der ersten bzw. zweiten Untersuchung zu den weiteren Terminen nicht mehr erschienen. Zwei Probanden durchliefen wegen der noch nachweisbaren Veränderungen eine zweite Wash-Out-Phase (beide Gruppe B). Von diesen lehnte einer wegen starker Beschwerden, die während der ersten Woche aufgetreten waren, eine zweite Behandlungsperiode ab; er wurde nach der zweiten Wash-Out-Phase nochmals untersucht, so daß Befunde einen Tag, eine Woche und zwei Wochen nach Behandlung vorlagen. Der andere Proband wurde, wie für diese Fälle vorgesehen, mit den Werten nach der zweiten Wash-Out- und Behandlungsphase in die Auswertung mit einbezogen. Tab. 1 zeigt die Alters-, Gewichts- und Geschlechtsverteilung der in die Untersuchung aufgenommenen 20 Probanden.

Tabelle 1: Probanden

Präparat	n	Alter	Gewicht(kg)	männl./weibl.
A: ASS+Glycin	10	24,6±4,4 (18-33)	70,5±11 (52-82)	5/5
B: ASS	10	23,7±3,2 (20-29)	63,7±8,7 (54-80)	5/5

3.4 Titration der Prüfpräparate

Der pH-Wert einer Suspension von je einer Tablette der beiden Prüfpräparate in 100 ml Aqua dest. (Messung an je 10 Tabletten) lag bei 3,2 (ASS und Glycin) bzw. 2,8 (ASS). Die Pufferkapazität bis zum Erreichen von pH 7 lag bei 1,8 mmol/Tablette (ASS und Glycin) bzw. 1,6 mmol/Tablette (ASS).

3.3 Abklärung erhöhter Leerwerte bei der Maltasebestimmung

Maltosesubstratlösung, und zum Vergleich ein Glucosestandard bekannter Konzentration, wurden jeweils nach der GOD-Perid-/78.1/ und der Hexokinase-Methode /78.2/ inkubiert. Mit beiden Bestimmungsmethoden wurde gleich viel Glucose in der Maltosesubstratlösung gemessen, d.h. die hohen Leerwerte bei der Maltasebestimmung sind auf Glucoseverunreinigungen der zur Herstellung von Substratlösung verwendeten Maltose und nicht auf eine eventuelle Maltaseaktivität der GOD-Perid-Reagenzien zurückzuführen.

3.4 Disaccharidasenaktivität im proximalen Duodenum

Die Disaccharidasenaktivitäten, die bei den Biopsien der Kontrollendoskopie vor Behandlungsbeginn gemessen wurden, dienten zur Berechnung der durchschnittlichen Aktivität im proximalen Duodenum, unmittelbar postbulbär. Es standen die Biopsien von 9 Drop-out-Probanden und von 20 in die eigentliche Studie aufgenommenen Probanden zur Verfügung. Zur Berechnung der Lactaseaktivität konnten nur 25 Werte verwendet werden, da 4 Probanden (14 %) einen isolierten Lactasemangel aufwiesen. Lactasemangel war definiert als Lactase- zu Trehalaseaktivität kleiner 0,3.

In Tab. 2 sind die Werte dargestellt; die Berechnung erfolgte mit logarithmierten Einzelwerten.

Tabelle 2: Disaccharidasenaktivität im proximalen Duodenum
(U/g Protein)

	n	Mittelwert	Bereich	Standardabweichung
Lactase	25	9,1	3,4- 24,7	+ 8,4/- 4,4
Saccharase	29	28,4	9,5- 73,2	+15,4/-10,0
Irehalase	29	9,5	4,7- 23,3	+ 5,6/- 3,5
Maltase	29	86,5	15,4-202,1	+58,9/-35,0

3.5 Disaccharidasenaktivität unter dem Einfluß von ASS

In Abb. 1 (Kapitel 5) und Tab. 3 ist die Enzymaktivität der beiden Gruppen und deren Verhalten unter dem Einfluß von ASS in den zwei Behandlungsperioden dargestellt.

Nach der ersten Behandlungsperiode war die Enzymaktivität der Gruppe A (ASS+Glycin) signifikant auf 49 bis 58 % des Ausgangswertes vermindert (Lactase 49 %, $p = 0,01$; Saccharase 59 %, $P = 0,05$; Irehalase 53 %, $p = 0,005$; Maltase 58 %, $p = 0,05$).

In der zweiten Gruppe (B, ASS) war das Verhalten tendenziell gleich. Der Abfall der einzelnen Durchschnittsaktivität war mit zwischen 57 und 92 % des Wertes vor Behandlung jedoch vergleichsweise uneinheitlich und teilweise nicht signifikant (Lactase 92 %, $p = 0,4$; Saccharase 81 %, $p = 0,15$; Irehalase 65 %, $p = 0,05$; Maltase 57 %, $p = 0,05$).

Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte mit den logarithmierten Einzelwerten vor und nach der ersten Behandlungswoche (Gruppe B: lactase $n = 7$, da drei Probanden einen isolierten lactasemangel aufwiesen).

Um zu untersuchen, ob die Anwendung von ASS oder ASS+Glycin

das Verhalten der Enzymaktivitäten unterschiedlich beeinflusst, wurde das Aktivitätsverhältnis vor der Behandlung dem danach gegenübergestellt. Zur Berechnung wurde die Differenz der logarithmierten Einzelwerte von Biopsie eins und zwei verwendet. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen ergab sich nur für Lactase (Lactase $p = 0,025$; Saccharase $p = 0,1$; Irehalase $p = 0,2$; Maltase $p = 0,49$).

Der Vergleich der Enzymaktivität am Ende der ersten mit der nach der zweiten Behandlungsperiode, jeweils bezogen auf den Wert vor der ersten Behandlung, ergab keinen signifikanten Unterschied. Gerechnet wurde mit der Differenz der logarithmierten Werte von Biopsie zwei und eins bzw. vier und eins. (Gruppe A: Lactase $p = 0,15$; Saccharase $p = 0,35$; Irehalase $p = 0,15$; Maltase $p = 0,15$; Gruppe B: Lactase $p = 0,4$; Saccharase $p = 0,2$; Irehalase $p = 0,2$; Maltase $p = 0,15$).

Der Befund, daß einzelne Werte nach einer Therapiewoche anstiegen, war in der zweiten Behandlungsperiode doppelt so häufig. Von je 77 gemessenen (beide Gruppen zusammengenommen) Enzymaktivitäten (je 20 Saccharase, Irehalase, Maltase und 17 Lactasewerte) waren in der ersten Woche 4 gleichgeblieben und 11 angestiegen. In der zweiten Woche blieben ebenfalls 4 Werte gleich, und 25 stiegen an. Nach der Wash-out-Phase waren die Verhältnisse mit 4 gleichbleibenden und 55 ansteigenden Werten umgekehrt. Eine Veränderung nach oben oder unten wurde nur dann gezählt, wenn der Betrag größer als 10 % des vorausgegangenen Wertes war.

Die Lactase-, Saccharase-, Irehalase- und Maltaseaktivitäten verliefen untereinander bei einem Probanden nach ASS-Belastung meist annähernd parallel. Bei den Lactase-, Saccharase- und Irehalasewerten der Gruppe A und den Irehalase- und Maltasewerten der Gruppe B nahm die Streubreite, kenntlich an den nach Behandlung jeweils vergrößerten Standardabweichungen, jeweils nach einer Therapiewoche zu.

Tablelle 3: Enzymaktivität

G R U P P E A				
(ASS+Glycin)				
Biopsie	1	2	3	4

Probanden-Nr.	Lactase:			
2	9,3	4,8	2,8	7,5
3	14,1	1,8	15,1	8,4
4	22,4	11,5	13,0	23,1
7	22,2	8,9	22,6	13,0
13	15,8	16,3	18,0	9,6
14	9,0	5,3	9,2	6,4
16	8,7	3,7	3,6	1,9
17	19,3	12,4	18,7	10,7
50	6,6	4,5	10,6	3,6
52	5,4	2,8	11,2	4,1
n:	11,8	5,8	10,5	7,1
+s:	7,7	6,0	10,5	7,0
-s:	4,6	2,9	5,2	3,6

G R U P P E B				
(ASS)				
Biopsie	1	2	3	4

Probanden-Nr.	Lactase:			
9	13,8	8,5	5,6	6,0
11	4,1	5,0	12,1	7,5
12	4,9	8,6	7,9	5,3
+15	1,5	1,5	1,4	1,5
+18	1,2	2,1	1,4	1,9
+20	2,4	2,1	2,15	1,6
55	5,4	8,4	2,9	3,4
58	23,7	13,1	15,2	26,2
60	4,1	2,3	5,4	2,7
61	3,4	3,1	6,7*	3,2
n:	6,5	6,0	6,5	5,6
+s:	7,1	5,3	5,2	6,6
-s:	3,4	2,8	2,9	3,0

Saccharase:				
2	30,2	16,0	12,5	24,0
3	36,4	13,5	42,1	21,6
4	37,9	22,9	26,4	40,3
7	53,6	21,3	39,9	27,8
13	24,4	26,7	28,6	17,6
14	32,2	35,5	46,4	29,1
16	12,8	3,1	9,0	1,8
17	42,9	37,4	47,3	41,9
50	35,7	21,8	52,5	22,6
52	22,5	17,1	29,8	17,5
n:	30,8	18,3	29,4	19,7
+s:	15,0	18,8	23,8	28,6
-s:	10,1	9,3	13,2	11,7

Saccharase:				
9	46,0	35,5	25,8	32,1
11	25,4	19,6	38,6	55,6
12	18,9	27,5	29,7	33,0
15	38,5	30,1	33,0	63,9
18	23,0	19,9	15,1	32,6
20	26,4	14,6	29,1	20,9
55	9,5	14,1	6,9	8,2
58	33,9	28,7	34,4	34,8
60	25,8	14,7	17,8	10,6
61	20,7	11,1	27,0*	12,3
n:	24,9	20,2	22,3	23,9
+s:	13,5	9,2	15,4	23,8
-s:	8,8	6,6	9,1	11,9

* 2.Wash-Out-Phase

+ isolierter Lactasemangel

GRUPPE A (ASS+Glycin)				
Biopsie	1	2	3	4

Probanden-Nr.	Irehalase:			
2	15,1	6,0	4,8	12,9
3	14,8	3,4	11,9	7,7
4	14,0	8,3	9,9	20,1
7	23,3	9,7	17,3	12,3
13	9,6	10,0	10,1	4,3
14	9,8	5,1	9,6	2,9
16	8,7	2,5	3,7	1,3
17	11,9	11,1	15,2	12,4
50	5,7	4,5	7,5	2,5
52	5,3	3,1	7,2	3,7
n:	10,8	5,7	8,8	5,8
+s:	6,2	4,0	5,4	8,3
-s:	3,9	2,4	3,3	3,4

GRUPPE B (ASS)				
Biopsie	1	2	3	4

Probanden-Nr.	Irehalase:			
9	14,1	9,1	6,7	6,8
11	6,1	5,7	11,3	17,0
12	5,2	9,6	9,3	5,2
15	12,1	11,0	10,6	23,8
18	9,6	8,5	5,2	15,8
20	9,2	2,6	6,3	2,8
55	9,4	8,3	4,6	5,5
58	16,5	6,5	13,2	14,9
60	5,1	2,2	4,1	2,0
61	5,8	2,1	9,6 *	3,9
	8,6	5,6	7,3	7,2
	4,5	5,1	3,6	9,7
	3,0	2,7	2,4	4,1

Maltase:				
2	106,0	41,8	24,9	65,0
3	98,1	38,6	107,8	79,0
4	130,5	61,3	39,7	127,1
7	136,3	48,3	123,4	107,2
13	93,1	82,1	81,9	43,0
14	109,2	122,6	117,6	96,4
16	15,4	8,2	10,3	7,9
17	142,7	108,0	120,7	115,4
50	121,2	99,3	227,6	61,8
52	63,4	27,8	69,2	55,4
n:	88,3	51,1	69,2	62,3
+s:	81,2	63,2	102,8	76,7
-s:	42,3	28,2	41,4	34,4

Maltase:				
9	133,5	114,9	85,4	95,4
11	59,1	64,6	131,6	172,7
12	83,0	80,8	86,1	28,2
15	120,4	104,5	107,7	124,3
18	152,2	66,5	68,8	96,7
20	82,0	33,3	97,4	54,4
55	36,1	51,8	17,6	21,0
58	93,4	76,6	182,0	84,9
60	96,7	4,0	81,2	22,5
61	53,3	29,4	100,8 *	38,8
	83,8	47,9	80,2	58,6
	46,3	79,5	68,6	65,5
	29,8	29,9	37,0	30,9

* 2.Wash-Out-Phase

Bei dem Probanden, der eine zweite Wash-out-Phase durchlief, zeigte sich eine Zunahme der Enzymaktivität von 59 % des Ausgangswertes nach der ersten Behandlungswoche, über 108 % nach der ersten, bis zu 174 % nach der zweiten Wash-out-Phase. Nach der zweiten Woche ASS-Therapie fiel die durchschnittliche Aktivität der gemessenen Enzyme auf 74 %. Die Versuchsperson, die wegen Beschwerden eine zweite Behandlungsperiode abgelehnt hatte, zeigt einen ähnlichen Anstieg von 25 % nach Behandlung, über 34 % nach der ersten, bis auf 159 % nach der zweiten Wash-Out-Phase.

3.6 Endoskopisch sichtbare Veränderungen

Vor Behandlungsbeginn waren die Befunde der Gastroduodenoskopien aller Probanden unauffällig. Nach der Wash-out-Phase war bei drei Probanden der Gruppe A noch Hyperämie im Antrum, präpylorisch bzw. im Bulbus nachzuweisen. In der Gruppe B zeigte ein Proband präpylorisch noch Petechien, ein weiterer präpylorisch Hyperämie. Ein dritter Proband hatte nach der Wash-out-Phase noch Erosionen im Antrum und präpylorisch, zusätzlich Hyperämie im Bulbus. Er durchlief deshalb die zweite Wash-out-Phase, nach der noch präpylorisch Hyperämie nachweisbar war.

Neun Probanden der Gruppe A und acht der Gruppe B hatten nach der ersten Therapiewoche endoskopisch sichtbare Schleimhautveränderungen; davon 8 (A) bzw. 7 (B) im Magen und 4 (A) bzw. 2 (B) im Duodenum. In der zweiten Behandlungsperiode waren dies neun Probanden der Gruppe A und sieben der Gruppe B; davon 7 (A) bzw. 7 (B) im Magen und 6 (A) bzw. 3 (B) im Duodenum.

Alle 40 Behandlungswochen zusammengekommen (Gruppe A und B; erste und zweite Behandlungsperiode), kam es in 33 Wochen zu sichtbaren Schleimhautschäden, wobei jeder Proband in min-

destens einer Behandlungswoche Veränderungen entwickelte.

In Tab. 4 ist die Häufigkeit einzelner Befunde am Magen und Duodenum wiedergegeben. Dafür wurden bei jedem Probanden alle Befunde erfaßt, und die Anzahl der Probanden mit den jeweiligen Veränderungen tabelliert.

Abgesehen von $p = 0,03$ für den Vergleich der Anzahl von Probanden mit Petechien zwischen Gruppe A und B in der zweiten Periode, ergaben sich weder signifikante Unterschiede zwischen Gruppe A und B, noch zwischen der ersten und zweiten Behandlungsperiode (Berechnung mit dem exakten Test nach Fisher).

Tabelle 4: Endoskopisch sichtbare Veränderungen im Magen und Duodenum (Anzahl der Probanden)

	<u>A 1. Behandlungsperiode</u>			<u>B</u>		
	<u>Corpus</u>	<u>Antrum</u>	<u>Bulbus</u>	<u>Corpus</u>	<u>Antrum</u>	<u>Bulbus</u>
Hyperämie	1	1	4	-	3	2
Petechien	6	1	-	3	-	-
Erosionen	-	5	1	-	3	-
Ulcus	-	-	-	-	-	-

	<u>A 2. Behandlungsperiode</u>			<u>B</u>		
	<u>Corpus</u>	<u>Antrum</u>	<u>Bulbus</u>	<u>Corpus</u>	<u>Antrum</u>	<u>Bulbus</u>
Hyperämie	1	3	4	-	3	1
Petechien	7+	-	-	2	-	1
Erosionen	-	4	2	-	4	-
Ulcus	-	1	-	-	-	1

+: $p = 0,03$ im Vergleich zu Gruppe B

Hyperämie erschien besonders in Antrum und Bulbus (s.Tab.4/5). Ein Proband der Gruppe A und drei der Gruppe B zeigten in der ersten Behandlungsperiode Hyperämie im Antrum, bei vier Probanden der Gruppe A und zwei aus Gruppe B trat Hyperämie im Bulbus auf. In der zweiten Periode hatten je drei Probanden Hyperämie im Antrum, vier (Gruppe A) und einer (Gruppe B) im Bulbus. Nimmt man alle Behandlungswochen der zwei Gruppen und beider Behandlungsperioden zusammen, trat Hyperämie bei 25 % im Antrum und 27,5 % der Behandlungswochen im Bulbus auf (s.Tab.5).

Petechien entwickelten sich praktisch nur im Corpus. Sechs Probanden der Gruppe A und drei der Gruppe B hatten in der ersten Periode Petechien im Corpus, in der zweiten Periode traten dort bei sieben (A) bzw. zwei (B) Probanden Petechien auf. Zusammengefaßt erschienen in 45 % der Behandlungswochen Petechien im Corpus (s.Tab.5).

Erosionen fanden sich wiederum besonders im Antrum. Fünf Probanden (A) und drei (B) hatten nach der ersten Behandlungswoche Erosionen im Antrum, einer (A) auch im Bulbus. In der zweiten Periode zeigten jeweils vier Probanden beider Gruppen Erosionen im Antrum, zwei (A) hatten auch Erosionen im Bulbus. Der Durchmesser der Erosionen betrug meist weniger als 2mm. Alle 40 Behandlungswochen betrachtet, traten Erosionen zu 40 % im Antrum und bei 7,5 % der Behandlungswochen auch im Bulbus auf (s.Tab.5). Im Corpus kam es nicht zu Erosionen. Nach der zweiten Behandlungsperiode fand sich je ein Ulcus im Antrum (Gruppe A) und im Bulbus duodeni (Gruppe B).

Labelle 5: Lokalisation endoskopisch sichtbarer Veränderungen
(40 Behandlungswochen, beide Gruppen und beide Behandlungsperioden zusammengefaßt; Anzahl der Behandlungswochen (Prozent))

	Corpus	Antrum	Bulbus
Hyperämie	2 (5 %)	10 (25 %)	11 (27 %)
Petechien	18 (45 %)	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)
Erosionen	-	16 (40 %)	3 (7,5 %)
Ulcus	-	1 (2,5 %)	1 (2,5 %)

3.7 Beschwerden

Vor Behandlungsbeginn oder während der Wash-out-Phase hatte kein Proband Beschwerden. In der Gruppe A hatten drei, und in Gruppe B fünf Probanden weder in der ersten noch in der zweiten Behandlungsperiode Beschwerden, wogegen bei jedem Probanden in mindestens einer Periode Schleimhautschäden sichtbar waren.

In der ersten Behandlungswoche klagten 6 Probanden der Gruppe A und 3 Probanden der Gruppe B über Beschwerden. Die Symptome waren besonders "Magenschmerzen", "Sodbrennen" und "Übelkeit" (s. tab. 6). Ein Proband berichtete über Druckgefühl im Oberbauch (A) ein anderer über gelegentliches Herzklopfen (B). In der zweiten Behandlungswoche hatten 3 Probanden der Gruppe A und 3 Probanden der Gruppe B Beschwerden. Die Dauer der Beschwerden betrug meist zwei bis drei Tage mit dem Schwerpunkt in Wochenmitte und der zweiten Wochenhälfte.

Zwischen Gruppe A und B bzw. erster und zweiter Behandlungsperiode ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Beschwerdeshäufigkeit (Fisher-Test).

tabelle 6: Anzahl von Probanden mit Beschwerden (n = 10)

	<u>1. Behandlungsperiode</u>		<u>2. Behandlungsperiode</u>	
	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>
Beschwerden ja	6	3	3	3
Sodbrennen	2	-	1	-
Übelkeit	3	2	-	1
Magenschmerzen	4	1	1	3

3.8 Verhalten von Schleimhautschäden zu Beschwerden und Schleimhautschäden zum Abfall der Enzymaktivität

Um erstens die Stärke der Beschwerden mit dem Grad der Schleimhautschädigung und zweitens das Verhalten der Enzymaktivität mit dem Grad der Schleimhautschädigung zu vergleichen, wurden die endoskopisch erhobenen Befunde /61/ und Beschwerdeprotokolle /58/ modifiziert nach Lanza mit folgendem Schema fünf Gruppen nachträglich zugeordnet; auf eine statistische Auswertung wurde deshalb verzichtet.

Beschwerden:

- 0: Keine Beschwerden
- 1: leichte Beschwerden an einem Tag
(leicht = gering und vorübergehend)
- 2: Leichte oder mäßige Beschwerden an mehr als einem Tag
(mäßig = gering und dauernd)
- 3: Starke Beschwerden an einem Tag mit leichten oder mäßigen an anderen Tagen
- 4: Starke Beschwerden an mehr als einem Tag oder Beschwerden an allen Tagen

Endoskopie:

- 0: Normalbefund
- 1: Hyperämie, eine Petechie oder Erosion
- 2: Mehr als eine Petechie oder Erosion, aber nicht zahlreich oder ausgedehnt
- 3: Mehrere Regionen mit Petechien oder Erosionen
- 4: Ausgedehnte Gebiete mit Petechien oder Erosionen, Ulcus jeder Größe

3.8.1 Schleimhautschäden-Beschwerden

In Tab.7 ist der durchschnittliche Grad von Beschwerden und der Schleimhautschaden verzeichnet. In der ersten Periode lag die Schleimhautschädigung bei einem Wert von 1,9 für die Gruppe A bzw. 1,2 für die Gruppe B im Magen, im Duodenum bei 0,5 (A) bzw. 0,2 (B) und der Beschwerdegrad bei 1,4 (A) bzw. 0,4 (B). In der zweiten Behandlungsperiode betrug der Schädigungsgrad am Magen 2,0 (A) bzw. 1,5 (B), im Duodenum 0,9 (A) bzw. 0,7 (B), und der Grad der Beschwerden 0,4 bei Gruppe A und 0,5 bei Gruppe B.

Tabelle 7: Schleimhautschädigungs- und Beschwerdegrad
(n = 10)

	<u>1. Behandlungsperiode</u>		<u>2. Behandlungsperiode</u>	
	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>
Magen	1,9	1,2	2,0	1,5
Duodenum	0,5	0,2	0,9	0,7
Beschwerden	1,4	0,4	0,4	0,5

Alle 40 Behandlungswochen zusammengekommen (beide Gruppen, beide Behandlungsperioden) ergibt sich ein Schädigungsgrad von 1,65 für den Magen und von 0,6 für das Duodenum. Betrachtet man die Häufigkeit einzelner Beschwerde- und Schädigungsgrade bei 40 Behandlungswochen (s.Tab.8) so fällt auf, daß Grad 0-3 im Magen annähernd gleich oft auftrat, während in überwiegender Zahl der Behandlungswochen keine Beschwerden angegeben wurden (62,5 % ; Grad 0). Im Duodenum war keine (Grad 0; 62,5 %) oder eine leichte Schädigung (Grad 1; 25 %) am häufigsten.

Tabelle 8: Häufigkeit von Beschwerde- und Schädigungsgraden (40 Behandlungswochen, beide Gruppen und beide Behandlungsperioden zusammengefaßt; Anzahl der Wochen (Prozent))

	<u>Magen</u>	<u>Duodenum</u>	<u>Beschwerden</u>
0:	11 (27,5 %)	25 (62,5 %)	25 (62,5 %)
1:	7 (17,5 %)	10 (25,0 %)	4 (10,0 %)
2:	10 (27,5 %)	3 (7,5 %)	8 (20,0 %)
3:	9 (22,5 %)	1 (2,5 %)	3 (7,5 %)
4:	3 (7,5 %)	1 (2,5 %)	-

In der Abb.2 (Kapitel 5) ist das Ausmaß der Beschwerden gegen das der Schleimhautschäden im Magen aufgetragen. Es ist der Beschwerde- und Schädigungsgrad aller Probanden, beider Gruppen und beider Behandlungsperioden, dargestellt. Beschwerden können (Grad 0) bei jeder Stärke der Schleimhautschäden fehlen. Der Anteil von Behandlungswochen mit Beschwerden nimmt jedoch mit steigendem Grad der Schleimhautveränderungen zu. Bei Endoskopiebefund Grad 0 waren 9 von 11 Behandlungswochen (82 %) beschwerdefrei. Bei Grad 1 waren 5 von 7 (72 %), bei Grad 2 noch 6 von 10 (60 %) und bei Grad 3 noch 3 von 9 (33 %) Behandlungswochen ohne Beschwerden. Bei Grad 4 traten in 2 von 3 Fällen (66 %) keine Beschwerden auf.

3.8.2 Schleimhautschäden-Enzymaktivität

Um zu prüfen, ob Probanden, die sichtbare Schleimhautveränderungen hatten, ein anderes Verhalten der Enzymaktivität zeigten als die endoskopisch unauffälligen, wurde das Verhältnis der Enzymaktivität (Gruppe A und B zusammengekommen) vor-, zu dem nach der ersten Behandlungsperiode mit diesem Unterscheidungsmerkmal gegenübergestellt. Die Berechnung erfolgte mit

der Differenz der logarithmierten Einzelwerte. Bei Probanden, die Veränderungen im Magen hatten ($n = 15$), verringerte sich die Enzymaktivität auf durchschnittlich 68 % (lactase ($n=13$) 77 %; Saccharase 68 %; Irehalase 59 %; Maltase 69 %), in der Gruppe ohne Magenschäden ($n = 5$) auf 61 % (lactase $n = 4$, 60 %; Saccharase 75 %; Irehalase 57 %; Maltase 54 %). für Probanden mit Veränderungen im Duodenum ($n = 6$) berechnet, waren die Zahlen mit 66 % (Lactase 63 %; Saccharase 67 %; Irehalase 63 %; Maltase 72 %) bzw. 63 % ($n = 14$) bei endoskopisch unauffälligen Probanden (lactase $n = 11$, 72 %; Saccharase 70 %; Irehalase 57 %; Maltase 52 %) ähnlich. In keinem Fall war der Unterschied signifikant.

Um einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem Grad der Schleimhautschädigung (nach Lanza) und dem Verhalten der Enzymaktivität nach ASS-Belastung darzustellen, wurden die Werte beider Behandlungsgruppen und beider Behandlungsperioden in Prozent des Wertes vor der jeweiligen Behandlungswoche, und gegliedert nach dem endoskopischen Schweregrad im Magen, dargestellt (Abb. 5, Kapitel 5). Sowohl in Behandlungswochen ohne als auch bei höheren Graden der Schleimhautschädigung fand sich eine ähnliches Verhalten der Enzymaktivitätsveränderung. Auf eine statistische Auswertung wurde wegen der erst nachträglich erfolgten Einteilung der Endoskopiebefunde verzichtet.

4. Diskussion

4.1 Methodik

Auf eine Kontrollgruppe wurde in Hinblick auf die Berichte in der Literatur verzichtet. Bei 202, aus mehreren Studien zusammengefaßten Probanden, die mit Placebo behandelt wurden, ergab sich ein geringer Schädigungsgrad von 0,24 (nach der Einteilung von Lanza, s. S. 38). Bei 5 über eine Woche /11/, 5 über 24h /63/ bzw. 11 einmalig /91/ mit Placebo behandelten Probanden fanden sich keine Veränderungen. In einer anderen Untersuchung wurde nach Gabe von Placebo über 24h in 9 von 10 Fällen leichte Hyperämie im Magen beobachtet. Dies ist laut Autor jedoch möglicherweise auf das Cross-over-Design dieser Untersuchung (Placebo, Paracetamol, ASS, Bufferin) mit jeweils einer zweiwöchigen Wash-out-Phase und persistierenden Restveränderungen nach vorhergegangener ASS-Belastung zurückzuführen /42/. Für die Relevanz dieses Effektes sprechen auch Befunde anderer Autoren (Crossover-Design: je 7 Tage ASS, Placebo und Fenoprofen bzw. umgekehrt), daß der Schädigungsgrad nach einer Placebo-Woche höher lag, wenn statt Fenoprofen, das weniger endoskopische Veränderungen als ASS hervorrief, ASS in der ersten Behandlungsperiode gegeben wurde /13/.

Die Dauer einer Behandlungsperiode von 7 Tagen ermöglicht einen Vergleich der endoskopischen Veränderungen mit anderen Untersuchungen /11;13;59;61/. Die Wash-out-Phase von einer Woche ist in gewisser Hinsicht problematisch, da z.B. aufgrund der Literaturangaben über Versuche am Hund /44/ ein makroskopisch zu beobachtender Gewöhnungseffekt eine Therapiepause von zwei, nicht aber von fünf Tagen überdauerte (s.S.13), andererseits aber auch nach ein- bzw. zweiwöchigen Wash-out-Phasen (siehe oben) noch Veränderungen nachweisbar sein können. Bei unseren Probanden hatten immerhin je-

weils 3 von 10 nach einer Woche Therapiepause noch Veränderungen im Magen, einer davon noch nach einer zweiten Wash-out-Phase.

Bei der Bestimmung der Disaccharidasenaktivität ergab sich das Problem, daß in allen Fällen bei der Verwendung von Maltoselösung als Substrat hohe Leerwerte auftraten. Dies könnte einerseits, was bei handelsüblichen GOD-Reagenzien unwahrscheinlich ist, aber von Dahlqvist /19/ beschrieben wurde, auf eine Kontamination der Reagenzien mit maltosespal tenden Enzymen zurückzuführen sein. Wenn dies der Fall wäre, könnten die Maltasemessungen nicht gewertet werden. Eine zweite Möglichkeit wäre die Verunreinigung der zur Herstellung der Substratlösungen verwendeten Maltose durch Glucose. In der Literatur wurde über eine Schnellmethode zur orientierenden Bestimmung von Disaccharidasen mit Glucoseteststäbchen berichtet. Maltose wurde als Substrat nicht verwendet, da durch Glucose nicht verunreinigte Maltose praktisch nicht zu erhalten war /6/. Bei eigenen vergleichenden Messungen mit Maltosesubstratlösung und Glucoselösungen bekannter Konzentration nach der Hexokinase- und GOD-Perid-Methode fand sich bei beiden Verfahren eine Extinktionszunahme bei Einsatz von Maltoselösung. Der Endpunkt der Reaktion lag jeweils bei einem Bruchteil der Extinktion (5 %), die zu erwarten war, wenn Glucose entsprechend der in der Substratlösung enthaltenen Maltose gemessen worden wäre, und die Extinktionsverhältnisse zwischen der Maltoselösung einerseits und den Glucoselösungen andererseits, waren bei beiden Bestimmungsmethoden gleich. Daraus läßt sich schließen, daß der hohe Leerwert durch Glucoseverunreinigungen der zur Herstellung der Substratlösungen verwendeten Maltose zustandekommt. Aufgrund der hohen Leerwerte wirken sich z.B. Pipettierfehler stärker aus. Dies trägt wahrscheinlich mit dazu bei, daß die Standardabweichung der Maltasewerte relativ größer als die der anderen gemessenen Enzymaktivitäten war (Abb.3, Kapitel 5).

4.2 Ergebnisse

Die Verteilung der Disaccharidasenaktivität entlang des Dünndarms wurde wiederholt untersucht /5;75;89;92/. Die Lactase-, Saccharase- und Maltaseaktivität liegt dabei im Jejunum höher als im Ileum /5;75;92/, und die Maltaseaktivität erscheint eher gleichmäßig verteilt /92/. Die bei der Maltasebestimmung nach Dahlqvist erfaßte Enzymaktivität setzt sich aus der von Saccharase-Isomaltase und Maltase-Glucoamylase zusammen /92/. Die spezifische Bestimmung dieser beiden Enzyme mit der Immunelektrophorese hat ergeben, daß die Saccharase-Isomaltase mehr im Jejunum, die Maltase-Glucoamylase dagegen mehr im Ileum vorhanden ist /89;92/. Dieses Verteilungsmuster von Saccharase-Isomaltase und Maltase-Glucoamylase erklärt, warum bei Messungen mit Maltose als Substrat die Enzymaktivität in Jejunum und Ileum vergleichbar hoch ist.

Messungen der Disaccharidasenaktivität im Duodenum wurden wenig durchgeführt und liegen für das proximale Duodenum nur vereinzelt vor. Bei den wenigen Meßwerten zeigte sich ein Ansteigen der Aktivität vom proximalen Duodenum bis zum Treitzschen Band /75;92;95/. In Tab.9 sind die Werte unserer Untersuchung aus dem proximalen Duodenum, Befunde aus dem Duodenum /50;5.66/, am Treitzschen Band /5;24/, aus dem proximalen Jejunum und dem Ileum /92/ zusammengestellt. In dieser Zusammenfassung der Ergebnisse verschiedener Studien ist die beschriebene Enzymaktivitätsverteilung mit Anstieg der Disaccharidasenaktivität bis zum Treitzschen Band und dem Abfall zum Ileum hin ebenfalls zu erkennen. Gewisse Unterschiede der Werte (siehe die Befunde am Treitzschen Band) sind möglicherweise auch durch unterschiedliche Biopsietiefen mitbedingt. Tiefergreifende Biopsien erhöhen den Proteingehalt der Probe, ohne die in den Zotten /76/ lokalisierte Disaccharidasenaktivität mit zu vermehren, führen also zu relativ niedrigeren proteinbezogenen Werten /5/.

Um die durch unterschiedliche Biopsietiefen und eventuelle lokale Unterschiede der Enzymaktivität bedingten Schwankungen auszugleichen, wurden von uns jeweils 4 Zangenbiopsien als Material für eine Probe gewonnen und zusammen homogenisiert.

Labelle 9: Disaccharidasenaktivität in Duodenum, Jejunum und Ileum
(bestimmt nach Dahlqvist /19/, Angaben in U/g Protein, in Klammern: Bereich bzw. Standardabweichungen)

Ort:	postbulbär	Pars desc.	Treitz'-B.	Treitz'-B.	Jejunum	Ileum
Quelle:	eigene	/50;5.66/	/5/	/24/	/92/	
Material:	Endoskopie	Endoskopie	Bi-Kapsel	Bi-Kapsel	Spenderorgane	
n :	29	71	22	19	6	6
Lactase	9,1*	22**	29	44	28	13
	(3,4-24,7)	(7,5-62)	(±8,4)	(9-98)	(±12)	(±7)
Saccharase	28,4	44	49	87	122	76
	(9,5-73,2)	(16-120)	(±14,9)	(26-138)	(±17)	(±9)
Trehalase	9,5	16	17	--	--	--
	(4,7-23,3)	(6,7-40)	(±5,8)			
Maltase	86,5	137	179	266	505	440
	(15,4-202,1)	(58-324)	(±46,5)	(111-420)	(±49)	(±71)

* : n = 25 ohne isolierten Lactasemangel

Bi: Biopsie

** : n = 55 ohne isolierten Lactasemangel

Eine einwöchige Behandlung mit 3 x 0,5g ASS/die bzw. 3 x 0,5g ASS mit 3 x 0,25g Glycin als Zusatz führte in der Mehrzahl zu einem signifikanten Abfall der Enzymaktivität. Es gab mit Ausnahme der Lactaseaktivität (Gruppe B: drei Probanden mit isoliertem Lactasemangel) keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen. Das Verhalten der Enzymaktivität in der zweiten Behandlungsperiode war sta-

tistisch nicht von dem in der ersten Woche zu unterscheiden. Auffällig ist aber doch (s. Abb. 1, Kapitel 5) die größere Zahl ansteigender Meßwerte in der zweiten Behandlungswoche und hier besonders in der Gruppe B (ASS).

Zu schließen, daß dieses vergleichsweise uneinheitliche Verhalten der Enzymaktivität bei der Gruppe B auf eine präparatespezifische Wirkung zurückzuführen ist, erscheint angesichts der geringen Zahl von Probanden problematisch, da, was makroskopisch sichtbare Veränderungen anbelangt, große interindividuelle Unterschiede in der Reaktion der Schleimhaut auf ASS bestehen können /11/.

Ein Hinweis, daß die Behandlung mit ASS Veränderungen in der Schleimhaut bewirken kann, die noch zwei Wochen nach Therapieende zum Ansteigen der Enzymaktivität führen, ergibt sich aus den Werten der zwei Probanden, die eine zweite Wash-out-Phase durchliefen. Die Werte stiegen nach der ersten Behandlungsperiode von 25 bzw. 59 % der Aktivität vor Behandlungsbeginn, über 34 bzw. 108 % nach der ersten, auf 159 bzw. 174 % nach der zweiten Wash-out-Phase an. Möglicherweise ist sowohl dafür, als auch für das ungleichmäßige Verhalten der Enzymaktivitäten in der zweiten Behandlungsperiode eine Zunahme der Zellproliferation, wie sie im Tierversuch /25/ nach ASS in Fundus und Bulbus beschrieben wurde, verantwortlich. Interessant wäre, bei kurzem Zeitabstand von Biopsien zu untersuchen, wann nach Beginn der ASS-Gabe die ersten Enzymaktivitäts- und histologischen Veränderungen auftreten und wie sich der Verlauf innerhalb einer Behandlungswoche darstellt. Denkbar wäre z.B., daß nach initialem Abfall allmählich ein Anstieg erfolgt, der interindividuell unterschiedlich schnell sein könnte, wodurch bei einer Biopsie nach z.B. einer Woche teilweise noch erniedrigte, teils erhöhte Werte zu messen wären. Möglich wäre außerdem, daß dieser Wiederanstieg bei einer zweiten Behandlung bereits etwas früher erfolgt und daß die größere Zahl ansteigender Werte in der zweiten Be-

handlungsperiode eventuell so erklärt werden könnte.

Die Behandlung mit ASS oder ASS und Glycin führte, beide Gruppen und Behandlungsperioden zusammengekommen, bei 80 % der Behandlungswochen zu Schleimhautveränderungen im Magen, und bei 40 % zu Veränderungen im Duodenum und zu Beschwerden. Die Unterschiede zwischen Gruppe A und B bzw. der ersten und zweiten Behandlungsperiode, waren sowohl für die Frage Schleimhautveränderungen ja/nein, als auch für die nach einzelnen Veränderungen wie Hyperämie, Petechien, Erosion und Ulcus aufgeschlüsselten Befunde nicht signifikant (Ausnahme s. Tab. 4, S. 35).

Der Anteil von Probanden mit Schleimhautschädigung war jedoch geringer als in anderen Untersuchungen, wo bei jeweils allen Probanden Schleimhautschäden im Magen und bei mehr als der Hälfte im Duodenum beobachtet wurden (/59/, n=5, 3,9g/die über 7 Tage; /41/, n=9, 2,6g/die über 14 Tage; /63/, n=5, 2,6g/die über 14 Tage). Die von uns gegebene ASS-Dosis lag mit 1,5g/die niedriger als in anderen Studien /11;41;59;61;63;68;74/. Bei 70 Probanden (Zusammenfassung mehrerer Untersuchungen), die mit 3,9g/die über eine Woche mit ASS behandelt wurden, zeigte sich z.B. ein Schädigungsgrad von 3,64 (nach der Einteilung von Lanza; s.S.38), bei 25 Probanden mit einer Dosis von 2,6g/die dagegen von 3,07, was für eine Dosisabhängigkeit der Schleimhautveränderungen spricht. Die nach Lanza ausgewerteten Befunde unserer Untersuchung ergaben für 1,5g ASS/die einen Wert von 1,65 für den Magen (Durchschnitt Gruppe A und B, erste und zweite Behandlungsperiode) und von 0,6 für das Duodenum, wo Lanza bei fünf Probanden und 3,9g/die einen Wert von 2,0 ermittelt hatte. Für diesen Unterschied ist, neben eventuell durch die Methode bedingten Abweichungen, z.B. unterschiedliche Einschätzung von Veränderungen durch verschiedene Untersucher bei der Endoskopie, die in unserem Fall niedrigere Dosis wahrscheinlich

verantwortlich. Diese Dosis wurde gewählt, um Maximalveränderungen zu vermeiden, die den Vergleich zweier Präparate erschwert hätten. Wie in anderen Studien traten mehr Veränderungen im Magen als im Duodenum auf /11;13;41;59;63;68;74/, und der Schwerpunkt lag ebenfalls im Antrum /11;13;41;63/. In der überwiegenden Zahl von Behandlungswochen (62,5%, s.S.40 und Tab.8) wurden keine Beschwerden angegeben. Jeder Grad endoskopischer Schädigung war ohne Beschwerden möglich. Von 11 über drei Monate mit ASS behandelten Rheumapatienten, die in dieser Zeit ein Ulcus entwickelten wurde berichtet, daß vier asymptomatisch waren und drei erst nach Information über das Ulcus retrospektiv Beschwerden angaben /88/. Die zwei Probanden unserer Untersuchung, die nach der zweiten Behandlungsperiode ein kleines Ulcus präpylorisch bzw. im Bulbus duodeni hatten, waren ebenfalls beschwerdefrei. In anderen Studien mit freiwilligen Probanden konnte ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Schleimhautveränderungen und Beschwerden nicht gefunden werden /61/. Der steigende Anteil von Behandlungswochen mit Beschwerden bei höherem Grad von Schleimhautveränderungen in unserer Untersuchung (Abb.2, Kapitel 5) legt einen gewissen Zusammenhang nahe.

Der Zusatz von Glycin führte weder in Bezug auf das Verhalten der Disaccharidasenaktivität noch in Bezug auf die Häufigkeit von Schleimhautveränderungen und Beschwerden zu statistisch faßbaren Unterschieden im Vergleich zum reinen ASS-Präparat. Tendenziell waren der Abfall der Enzymaktivität in der mit ASS und Glycin behandelten Gruppe größer und die Schleimhautveränderungen und Beschwerden häufiger, als in der mit ASS behandelten Gruppe.

Geht man von der Davenport'schen Theorie der pH- und Dissoziationsabhängigkeit der ASS-Schädigung aus (/20/; s.S.4), ist ein günstiger Effekt durch Puffern mit Glycin, wenn nicht

eine andere Eigenschaft einen Schleimhautschutz bewirkt, allein durch die Interaktion mit ASS nicht zu erwarten. Der pK-Wert der Carboxylgruppe von Glycin liegt bei 2,34 /71/, d.h. Glycin puffert in einem Bereich, bei dem ASS (pK-Wert 3,5; /43/) überwiegend in der undissoziierten, lipidlöslichen Form vorliegt /23; 65/. Der pH-Wert einer Suspension der verwendeten Prüfpräparate in Aqua dest. betrug 3,2 für das ASS-Glycin- und 2,8 für das ASS-Präparat. Die Pufferkapazität bis zum Erreichen von pH 7 war bei der glycinhaltigen Suspension mit 1,8mmol/tablette etwa gleich der einer Suspension des ASS-Prüfpräparates mit 1,6mmol/tablette (eigene Messung). Ein klinisch relevanter Einfluß dieser geringen Puffermenge auf den pH-Wert und damit die Veränderungen im Magen war deshalb auch in Hinblick auf die postprandiale Verabreichung der Medikamente nicht zu erwarten. Allenfalls bei Verabreichung auf nüchternen Magen könnte Glycin zur Pufferung geringer HCl-Mengen im Bereich des pK-Wertes beitragen. Ein deutlicher Effekt ist auch hier nicht zu erwarten, da nur stark im Alkalischen gepufferte Präparate in der Lage waren, ASS-Schäden, gemessen am Blutverlust /65;99/, makroskopisch /91/ und mikroskopisch beurteilt /10/, zu vermindern.

Ein Zusammenhang zwischen endoskopisch feststellbarer Schleimhautschädigung und dem Verhalten der Enzymaktivität konnte nicht gefunden werden. Der prozentuale Abfall der Enzymaktivität bei Probanden mit oder ohne Veränderungen im Magen bzw. Duodenum war praktisch gleich. Die Darstellung der Enzymaktivität in Prozent des Wertes vor einer Behandlungsperiode (Abb.3, Kapitel 5) zeigt eine ähnliche Verteilung bei verschiedenen Graden von Endoskopiebefunden. Auffällig ist, daß von den Enzymaktivitäten, die über 100 % des Vorwertes lagen, die überwiegende Mehrzahl nach der zweiten Behandlungsperiode auftrat. Von Interesse wäre die Frage, inwieweit eine Korrelation zwischen der Höhe der Enzymaktivität und den histologischen Schleimhautveränderungen besteht. Dies zu un-

tersuchen wäre Gegenstand vergleichender Auswertungen von Schleimhautbiopsien nach der Höhe der Enzymaktivität und dem Ausmaß der histologischen Veränderungen.

5. Abbildungen

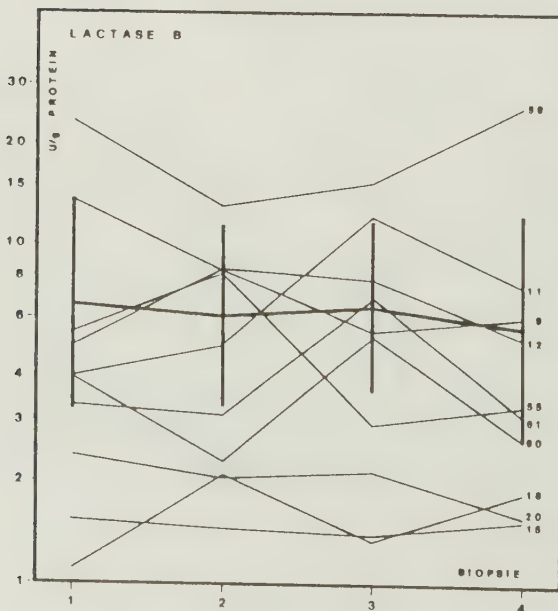
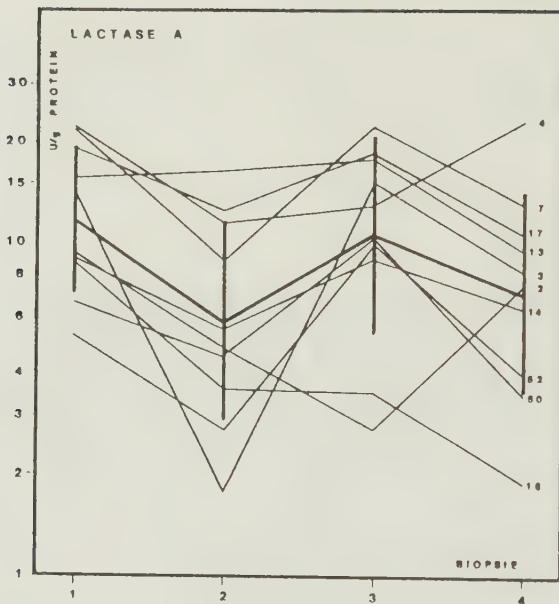
Abbildung 1:

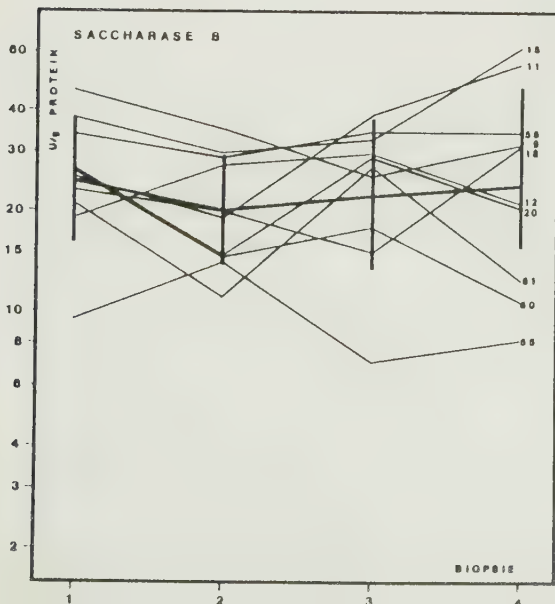
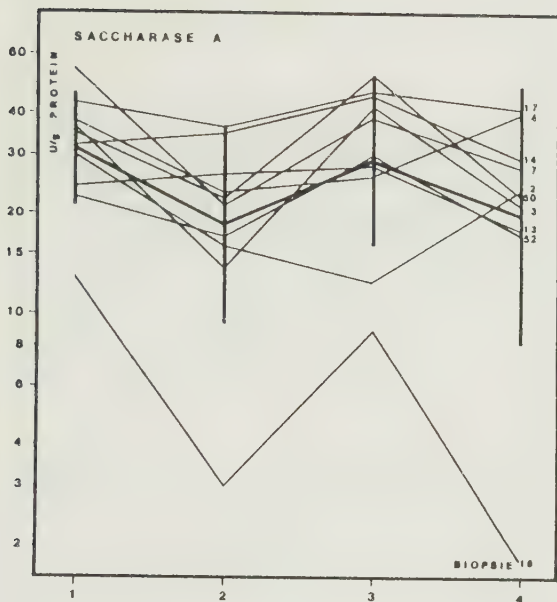
In Abbildung 1 ist die Aktivität von Lactase, Saccharase, Trehalase und Maltase beider Behandlungsgruppen und deren Verhalten in zwei Behandlungsperioden unter dem Einfluss von ASS in Kombination mit Glycin (A) bzw. ASS (B) dargestellt, auf der Abszisse Biopsie 1 (vor Behandlung), Biopsie 2 (nach der ersten Behandlungswoche), Biopsie 3 (nach der Wash-out-Phase) und Biopsie 4 (nach der zweiten Behandlungswoche), auf der Ordinate die Enzymaktivität in U/g Protein in logarithmischem Maßstab.

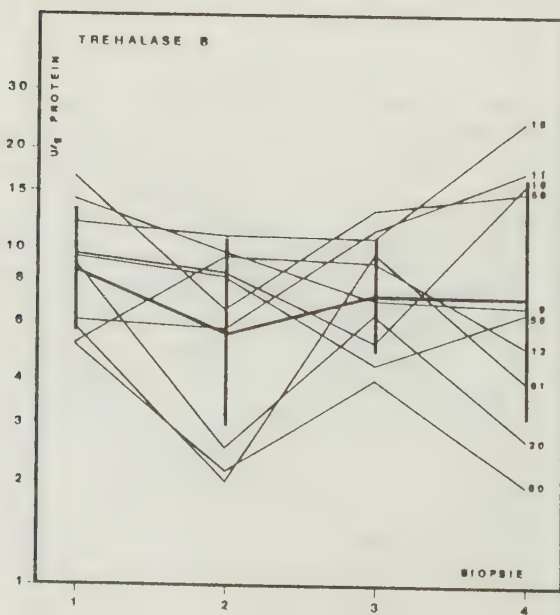
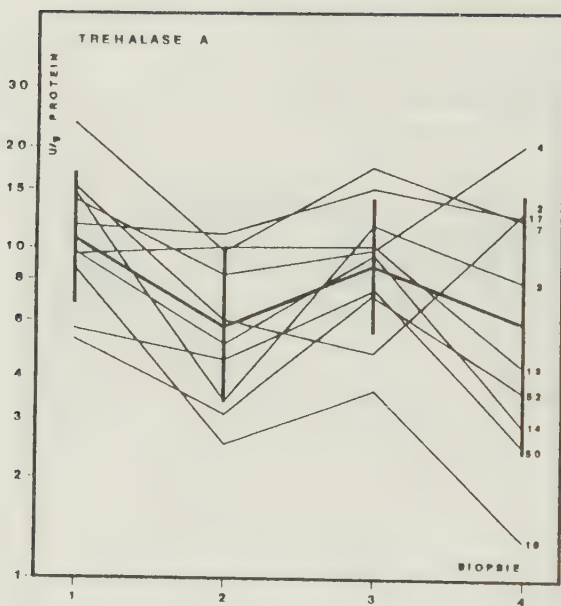
Die fein gezeichneten Linien zeigen den Verlauf bei einem Probanden, die Zahl am Ende bezeichnet dessen Nummer. Die kräftig gezeichneten Linien geben die Durchschnittswerte und Standardabweichungen wieder.

Nach der ersten Behandlungsperiode war die Enzymaktivität der Gruppe A signifikant auf 49 bis 58% des Ausgangswertes vermindert (Lactase 49%, $p=0,01$; Saccharase 59%, $p=0,05$; Trehalase 53%, $p=0,005$; Maltase 58%, $p=0,05$). In Gruppe B war das Verhalten tendenziell gleich, der Abfall der Durchschnittsaktivität war mit zwischen 57 und 92% des Wertes vor Behandlungsbeginn vergleichsweise uneinheitlich und teilweise nicht signifikant (Lactase 92%, $p=0,4$; Saccharase 81%, $p=0,15$; Trehalase 65%, $p=0,05$; Maltase 57%, $p=0,05$). Weder der Unterschied zwischen Gruppe A und B noch der zwischen erster und zweiter Behandlungsperiode war signifikant (Ausnahme: Lactase beim Vergleich von Gruppe A und B in der ersten Behandlungsperiode).

ABBILDUNG 1







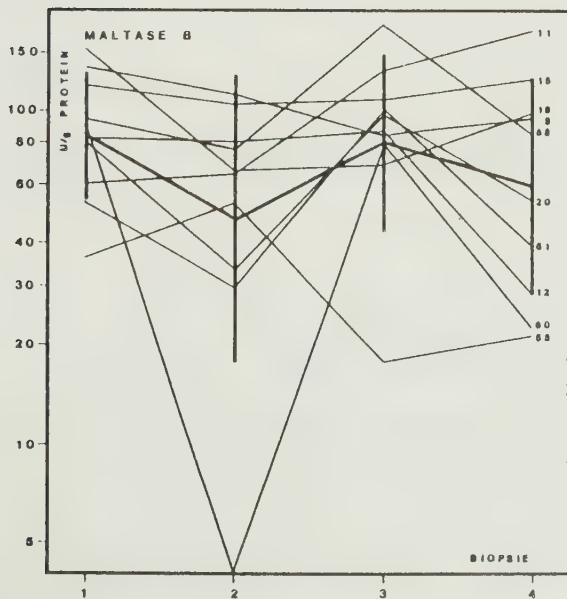
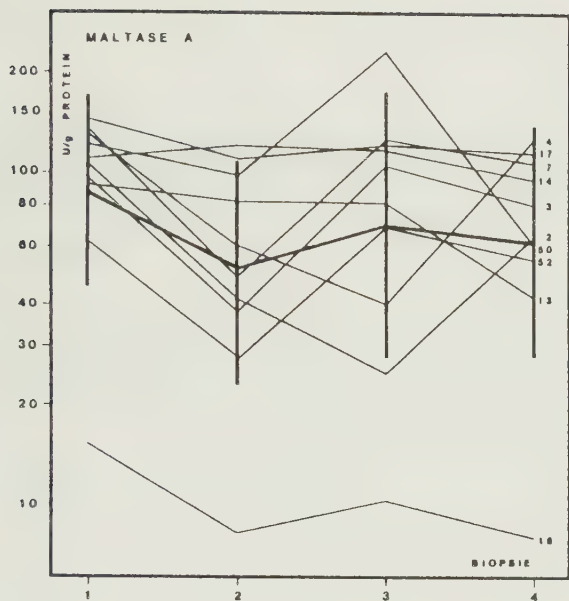


Abbildung 2:

In Abbildung 2 ist die Stärke von Beschwerden und die der entsprechenden Schleimhautveränderungen im Magen beider Behandlungsgruppen (A: ASS in Kombination mit Glycin; B: ASS) und beider Behandlungswochen, gegliedert nach der Einteilung von Lanza (s.S. 38) in Grad 0 bis 4, dargestellt.

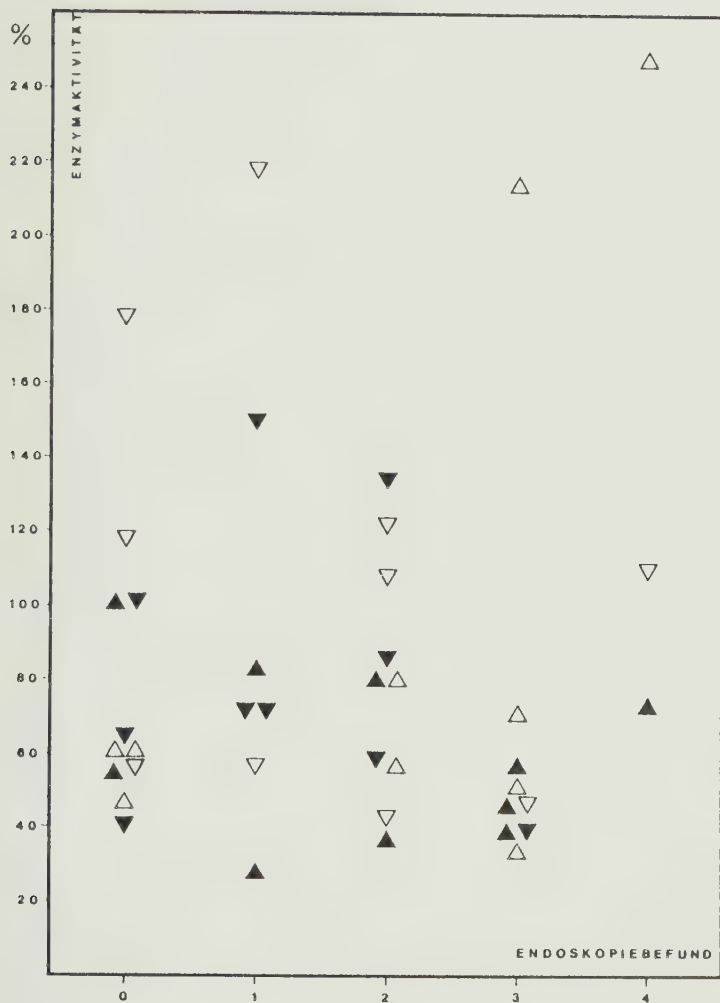
Beschwerden (Grad 0) können bei jedem Grad von Schleimhautveränderungen fehlen. Der Anteil von Behandlungswochen mit Beschwerden nimmt mit steigendem Grad von Schleimhautveränderungen zu.

Abbildung 3:

In Abbildung 3 ist die Stärke der Schleimhautveränderungen im Magen, gegliedert nach der Einteilung von Lanza (s.S. 38) in Grad 0 bis 4, und die entsprechende Enzymaktivität in Prozent des Wertes vor der jeweiligen Behandlungswoche beider Behandlungsgruppen (A: ASS in Kombination mit Glycin; B: ASS) und beider Behandlungswochen dargestellt. Für die Angaben der Enzymaktivität wurden die Prozentwerte von Lactase, Saccharase, Trehalase und Maltase gemittelt.

Sowohl in Behandlungsperioden (Grad 0) ohne als auch bei stärker ausgeprägter Schleimhautschädigung fand sich ein ähnliches Verhalten der Enzymaktivitätsveränderung.

ABBILDUNG 3



Zusammenfassung

Aufgabe der Arbeit ist die Quantifizierung acetylsalicylsäurebedingter Duodenalschleimhautläsionen am Menschen mit Hilfe der Messung von Disaccharidasenaktivitäten in endoskopisch gewonnenem Biopsiematerial. Es wird untersucht, ob zwei verschiedene galenische Zubereitungen - ASS bzw. ASS in Kombination mit Glycin - unterschiedliche Grade der Schädigung an der Duodenalschleimhaut hervorrufen, inwieweit Parallelen zu subjektiven anamnestischen Angaben über Beschwerden und zu endoskopisch-makroskopischen Läsionen an der Magenschleimhaut bestehen; schließlich, ob eine erste einwöchige Therapie sich im Ergebnis von einer zweiten unterscheidet, welche mit einer Woche Zwischenraum erfolgt.

Jeweils 10 Probanden wurden doppelt blind zwei Behandlungsgruppen zugeordnet und über zweimal eine Woche, unterbrochen durch eine einwöchige Wash-out-Phase, mit $3 \times 0,5$ g ASS täglich oder mit $3 \times 0,5$ g ASS in Kombination mit je $0,25$ g Glycin behandelt. Jeweils vor Behandlungsbeginn, nach der ersten Behandlungswoche, nach der Wash-out-Phase und nach der zweiten Behandlungswoche wurden bei jedem Probanden Gastroduodenoskopien durchgeführt, die endoskopischen Veränderungen protokolliert und vier Zungenbiopsien aus dem Bereich der ersten beiden Kerckringschen Falten postbulbär entnommen. Die Gewebeteilchen wurden homogenisiert und nach Dahlqvist die proteinbezogenen Enzymaktivitäten für lactase, Saccharase, Irehalase und Maltase bestimmt.

Makroskopisch sichtbare Schleimhautläsionen fanden sich bei 8 (ASS) bzw. bei 9 (ASS/Glycin) Probanden nach der ersten Behandlungswoche in Magen und Duodenum und bei 7 (ASS) bzw. 9 (ASS/Glycin) nach der zweiten. Jeder der Probanden entwickelte in wenigstens einer der beiden Therapiewochen Schleimhautschäden, vor allem im Magen. Im Corpus ventriculi wurden besonders häufig Petechien gesehen, im Antrum Hyper-

ämie und Erosionen. In der Duodenalschleimhaut fand sich meist eine fleckige Hyperämie. In der ersten Behandlungswoche zeigten makroskopisch nur 2 (ASS) bzw. 4 (ASS/Glycin) Probanden Schleimhautveränderungen, nach der zweiten Woche 5 (ASS) bzw. 6 (ASS/Glycin).

Nach der ersten Behandlungswoche waren die Disaccharidasenaktivitäten im proximalen Duodenum bei der mit ASS/Glycin behandelten Gruppe signifikant vermindert auf 59 bis 49 % des Ausgangswertes (lactase 49%, $p=0,01$; Saccharase 59%, $p=0,05$; Irehalase 53%, $p=0,005$; Maltase 58%, $p=0,05$). In der mit ASS behandelten Gruppe war das Verhalten tendenziell gleich, der Abfall der Enzymaktivität jedoch teilweise nicht signifikant. Die Aktivität betrug 92 bis 57 % des Wertes vor Behandlungsbeginn (lactase 92%, $p=0,4$; Saccharase 81%, $p=0,15$; Irehalase 65%, $p=0,05$; Maltase 57%, $p=0,05$). Die Enzymaktivitäten nach der zweiten Behandlungswoche verhielten sich vergleichsweise uneinheitlich, statistisch jedoch nicht von denen nach der ersten Therapiewoche unterschieden. Änderungen der Enzymaktivitäten waren unabhängig vom Auftreten endoskopisch sichtbarer Schleimhautläsionen.

Der Zusatz von Glycin zu ASS führte weder in Bezug auf das Verhalten der Disaccharidasenaktivitäten noch auf die Häufigkeit von Schleimhautveränderungen und subjektiven Beschwerden zu statistisch faßbaren Unterschieden im Vergleich zum ASS-Präparat. Tendenziell waren der Abfall der Enzymaktivitäten in der mit ASS/Glycin behandelten Gruppe größer und die makroskopischen Schleimhautschäden und klinischen Beschwerden häufiger als in der nur mit ASS behandelten Gruppe. Ein Gewöhnungseffekt in der zweiten Behandlungswoche ließ sich nicht nachweisen.

Literaturverzeichnis

1. Anderson K.W.; SOME BIOCHEMICAL AND PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SALICYLATE INDUCED GASTRIC LESIONS IN LABORATORY ANIMALS. In: Salicylates An International Symposium, A.Dixon, Editor, London, 1963, 217-23
2. Andria G., Cucchiara S., De Vizia, B. De Ritis G., Mazzacca G., Auricchio S.; BRUSH BORDER AND CYTOSOL PEPTIDASE ACTIVITIES OF HUMAN SMALL INTESTINE IN NORMAL SUBJECTS AND CELIAC PATIENTS. *Pediatr.Res.* 1980; 14: 812-818
3. Arvanitakis C., Chen G.-H., Folscroft J., Greenberger W.J.; EFFECT OF ASPIRIN ON INTESTINAL ABSORPTION OF GLUCOSE, SODIUM, AND WATER IN MAN. *Gut* 1977; 18: 187-90
4. Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker; ACETYLSALICYLSÄURE. *Pharmazeutische Zeitung* 1984; 129 (23): 1351-54
5. Asp N.-G., Gudmand-Hoyer E., Andersen B., Berg N.-O., Dahlqvist A.; DISTRIBUTION OF DISACCHARIDASES, ALKALINE PHOSPHATASE, AND SOME INTRACELLULAR ENZYMES ALONG THE HUMAN SMALL INTESTINE. *Scand. Journal of Gastroent.* 1975; 10: 647-51
6. Banai J., Szanto I., Kun M., Rozsa I.; RAPID TEST FOR DETERMINATION OF DISACCHARIDASE ACTIVITIES IN ENDOSCOPIC BIOPSY SPECIMENS FROM THE SMALL INTESTINE. *Endoscopy* 1984; 16: 185
7. Baskin W.N., Ivey K.J., Krause W.J., Jeffrey G.E., Gemmell R.I.; ASPIRIN-INDUCED ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN HUMAN GASTRIC MUCOSA Correlation with Potential Difference. *Annals of Internal Medicine* 1976; 85: 299-303
8. Bennet A.; PROSTANOIDS IN THE GASTRIC MUCOSA. In: Symposium Barriere Muqueuse Digestive et Cyto-Protection, Abstracts; Paris 1985.
9. Bjerkness M., Cheng H.; THE STEM-CELL ZONE OF THE SMALL INTESTINAL EPITHELIUM. III. EVIDENCE FROM COLUMNAR, ENTEROENDOCRINES AND MUCOUS CELLS IN THE ADULT MOUSE. *American Journal of Anatomy* 1981; 160: 77-91
10. Bowen B.K., Krause W.J., Ivey K.J.; EFFECT OF SODIUM BICARBONATE ON ASPIRIN-INDUCED DAMAGE AND POTENTIAL DIFFERENCE CHANGES IN HUMAN GASTRIC MUCOSA. *British Medical Journal* 1977; 2: 1052-55
11. Bretagne J.-F., Feuillu A., Gosselin M., Gastard J.; ASPIRINE ET TOXICITE GASTRODUODENALE. ETUDE ENDOSCOPIQUE EN DOUBLE INSU DES EFFETS D'UN PLACEBO, DE L'ASPIRINE ET DE L'ACETYLSALICYLATE DE LYSINE CHEZ LE SUJET SAIN. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1984; 8: 28-32
12. Bugat R., Thompson M.R., Aures E., Grossman M.J.; GASTRIC MUCOSAL LESIONS PRODUCED BY INTRAVENOUS INFUSION OF ASPIRIN IN CATS. *Gastroenterology* 1976; 71(5): 754-759

13. Chernish S.H., Rosenak B.D., Brunelle R.L., Crabtree R.; COMPARISON OF GASTROINTESTINAL EFFECTS OF ASPIRIN AND FENOPROFEN. *Arthritis and Rheumatism* 1979; 22(4): 576-83
14. Cohen M.M.; MUCOSAL CYTOPROTECTION BY PROSTAGLANDIN E_2 . *Lancet* 1978; 2: 1253-54
15. Cohen M.M., McCready, D.R., Clark L., Sevelius H.; PROTECTION AGAINST ASPIRIN-INDUCED ANTRAL AND DUODENAL DAMAGE WITH ENPROSTIL A DOUBLE-BLIND ENDOSCOPIC STUDY. *Gastroenterology* 1985; 88: 382-66
16. Colin-Jones D.G.; DRUG-INDUCED GASTROINTESTINAL ULCERATION: A REVIEW. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1980;73(1): 46-47
17. Comment; ASPIRIN AND CHRONIC GASTRIC ULCER. *Medical Journal of Australia* 1976; January 31: 104-5
18. Cooke A.R.; THE ROLE OF THE MUCOSAL BARRIER IN DRUG-INDUCED GASTRIC ULCERATION AND EROSIONS. *Digestive Diseases* 1976; 21(2): 155-64
19. Dahlqvist A.; METHOD FOR ASSAY OF INTESTINAL DISACCHARIDASES. *Analytical Biochemistry* 1964;7: 18-25
20. Davenport H.W., Arbor A.; SALICYLATE DAMAGE TO THE GASTRIC MUCOSAL BARRIER. *New England Journal of Medicine* 1967; 276(23): 1307-12
21. Douthwaite A.H., Lintott G.A.M.; GASTROSCOPIC OBSERVATION OF THE EFFECT OF ASPIRIN AND CERTAIN OTHER SUBSTANCES ON THE STOMACH. *Lancet* 1938;2: 1222-25
22. Dreser H.; PHARMAKOLOGISCHES ÜBER ASPIRIN (ACETYLSALICYLSÄURE). *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie* 1899;76: 306-18
23. Duggan J.M.; THE PATHOGENESIS OF THE ASPIRIN-RELATED GASTRIC LESION. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 1981;15(2): 117-18
24. Dunphy J.V., Littman A., Hammond J.B., Forstner G., Dahlqvist A., Crane R.K.; INTESTINAL LACTASE DEFICIT IN ADULTS: *Gastroenterology* 1965;49(1): 12-21
25. Eastwood G.L., Quimby G.F.; EFFECT OF CHRONIC ASPIRIN INGESTION ON EPITHELIAL PROLIFERATION IN RAT FUNDUS, ANTRUM, AND DUODENUM. *Gastroenterology* 1982;82(5): 852-56
26. Editorial; IRRITANT ACTION OF ASPIRIN ON STOMACH. *British Medical Journal* 1955;2: 31-32
27. Fiedler H.P.; GLYCIN; In: LEXIKON DER HILFSTOFFE. 2.Auflage, Edition Cantor, Aulendorf, 1981

28. Fishler J.J.; EFFECTS OF ASPIRIN, ACETAMINOPHEN, AND SALICYLAMIDE ON GASTRIC MUCOSA OF DOGS. American Journal of Digestive Diseases 1964;9(7): 465-70
29. Florey K.; ASPIRIN; -In: ANALYTICAL PROFILES OF DRUG SUBSTANCES, Band 8, S.L., Academic Press New York, San Francisco, London, 1979
30. Garner A., Flemström G., Heylings J.R.; EFFECTS OF ANTIINFLAMMATORY AGENTS AND PROSTAGLANDINS ON ACID AND BICARBONATE SECRETIONS IN THE AMPHIBIAN-ISOLATED GASTRIC MUCOSA. Gastroenterology 1979;77: 451-57
31. Gaskill H.V., Sirinek K.R., Levine B.A.; PROSTACYCLIN-MEDIATED GASTRIC CYTOPROTECTION IS DEPENDENT ON MUCOSAL BLOOD FLOW. Surgery 1982;92(2): 220-25
32. Gilbert D.A., Surawicz C.M., Silverstein F.F., Weinberg C.R., Saunders D.R., Feld A.D., Sanford R.L., Bergman D., Washington P.; PREVENTION OF ACUTE ASPIRIN-INDUCED GASTRIC MUCOSAL INJURY BY 15-R-15 METHYL PROSTAGLANDIN F_2 : AN ENDOSCOPIC STUDY. Gastroenterology 1984;86: 339-45
33. Graham D.Y., Davis R.E.; ACUTE UPPER-GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE NEW OBSERVATIONS ON AN OLD PROBLEM. Digestive Diseases 1978;23(1): 76-84
34. Graham D.Y., Smith J.L., Dobbs S.M.; GASTRIC ADAPTATION OCCURS WITH ASPIRIN ADMINISTRATION IN MAN. Digestive Diseases and Sciences 1983;28(1): 1-6
35. Graham D.Y., Smith, J.L.; PROSTAGLANDIN AND ASPIRIN. Digestive Diseases and Sciences 1985;30(4): 408-11
36. Guth P.H., Paulsen G.; PARENTERAL ASPIRIN AND THE GASTRIC MUCOSAL BARRIER. ABSTRACT. Gastroenterology 1977;72(5): 1066
37. Hahn K.-J., Krischkofski D., Weber E., Morgenstern F.; MORPHOLOGY OF GASTROINTESTINAL EFFECTS OF ASPIRIN. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1975;17: 330-38
38. Hansen D.G., Aures D., Grossman M.I.; HISTAMINE AUGMENTS GASTRIC ULCERATION PRODUCED BY INTRAVENOUS ASPIRIN IN CATS. Gastroenterology 1978;74(3): 540-43
39. Himal H.S., Greenberg L., Boulros M.I.R., Waldron-Edward D.; EFFECT OF ASPIRIN ON IONIC MOVEMENT AND ACID HYDROLASE ACTIVITY OF EXPLANTS OF CANINE ANTRAL AND DUODENAL MUCOSAE. Gastroenterology 1975;69(2): 439-47
40. Hingson D.J., Ito S.; EFFECT OF ASPIRIN AND RELATED COMPOUNDS ON THE FINE STRUCTURE OF MOUSE GASTRIC MUCOSA. Gastroenterology 1971;61(2): 156-77

41. Hofliezer J.W., Silvoso G.R., Burks M., Ivey K.J.; COMPARISON OF THE EFFECT OF REGULAR AND ENTERIC-COATED ASPIRIN ON GASTRODUODENAL MUCOSA OF MAN. *Lancet* 1980;2: 609-12
42. Hofliezer J.W., O'laughlin J.C., Ivey K.J.; EFFECTS OF 24 HOURS OF ASPIRIN, BUFFERIN, PARACETAMOL AND PLACEBO ON NORMAL HUMAN GASTRODUODENAL MUCOSA. *Gut* 1982;23: 692-97
43. Horsch W., DIE SALICYLATE. *Pharmacie* 1979;34(9): 585-605
44. Hurley J.W., Crandall L.A.; THE EFFECT OF SALICYLATES UPON THE STOMACHS OF DOGS. *Gastroenterology* 1964;46: 36-43
45. Ivey K.J., Silvoso G.R., Krause W.J.; EFFECT OF PARACETAMOL ON GASTRIC MUCOSA. *British Medical Journal* 1978;1: 1586-88
46. Ivey K.J., Baskin W.N., Krause W.J., Terry B.; EFFECT OF ASPIRIN AND ACID ON HUMAN JEJUNAL MUCOSA AN ULTRASTRUCTURAL STUDY. *Gastroenterology* 1979;76(1): 50-56
47. Ivey K.J., Paone D.B., Krause W.J.; ACUTE EFFECT OF SYSTEMIC ASPIRIN ON GASTRIC MUCOSA IN MAN. *Digestive Diseases and Sciences* 1980;25(2): 97-99
48. Ivey K.J.; DRUGS, GASTRITIS, AND PEPTIC ULCER. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1981;3(Suppl 2): 29-34
49. John D.J.B.S.L., Yeomans N.D., McDermott F.T.Mc, de Boer W.G.R.M.; ADAPTATION OF THE GASTRIC MUCOSA TO REPEATED ADMINISTRATION OF ASPIRIN IN THE RAT. *Digestive Diseases* 1973;18(10): 881-86
50. Kaess H., Kuntzen O., Liersch M., Lieske H.; GASTROENTEROLOGISCHE LABORDIAGNOSTIK. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1985
51. Karlson P.; Biuret-Reaktion. KURZES LEHRBUCH DER BIOCHEMIE, 11. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1980
52. MacKercher P.A., Ivey K.J., Baskin W.N., Krause W.J.; PROTECTIVE EFFECT OF CIMEITIDINE ON ASPIRIN-INDUCED GASTRIC MUCOSAL DAMAGE. *Annals of Internal Medicine* 1977;87: 676-79
53. Konturek S.J., Obtulowicz W., Sito E., Oleksy J., Wilkon S., Kiec-Dembinska A.; DISTRIBUTION OF PROSTAGLANDINS IN GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA OF HEALTHY SUBJECTS AND DUODENAL ULCER PATIENTS: EFFECTS OF ASPIRIN AND PARACETAMOL. *Gut* 1981;22: 283-89
54. Konturek S.J.; CLINICAL ASPECTS OF GASTRIC CYTOPROTECTION. In: Symposium Barriere Muqueuse Digestive et Cyto-Protection, Abstracts, Paris 1985
55. Lacy E.R., Ito S.; MICROSCOPIC ANALYSIS OF ETHANOL DAMAGE TO RAT GASTRIC MUCOSA AFTER TREATMENT WITH A PROSTAGLANDIN. *Gastroenterology* 1982;83: 619-25

56. Lange H.F.; SALICYLATES AND GASTRIC HAEMORRHAGE. *Gastroenterology* 1957;33: 770-77
57. Langman M.J.S., Coggon D., Spiegelhalter D.; ANALGESIC INTAKE AND THE RISK OF ACUTE UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING. *American Journal of Medicine* 1983; 75: 79-82
58. Lanza F.L., Royer G.L., Nelson R.S.; AN ENDOSCOPIC EVALUATION OF THE EFFECTS OF NON-STEROIDAL-ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON THE GASTRIC MUCOSA. *Gastrointestinal Endoscopy* 1975; 21(3): 103-105
59. Lanza F.L., Royer G.L., Nelson R.S.; ENDOSCOPIC EVALUATION OF THE EFFECTS OF ASPIRIN, BUFFERED ASPIRIN, AND ENTERIC-COATED ASPIRIN ON GASTRIC AND DUODENAL MUCOSA. *New England Journal of Medicine* 1980; 303(3): 136-8
60. Lanza F.L., Royer G.L., Nelson R.S.; EFFECT OF A CIMETIDINE-ANTACID REGIMEN ON THE GASTRIC AND DUODENAL MUCOSAL INJURY SEEN WITH ASPIRIN AND OTHER NON-STEROIDAL, ANTIINFLAMMATORY AGENTS. *Gastroenterology* 1983;84(5): 1224
61. Lanza F.L.; ENDOSCOPIC STUDIES OF GASTRIC AND DUODENAL INJURY AFTER THE USE OF IBUPROFEN, ASPIRIN, AND OTHER NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS. *American Journal of Medicine* 1984;77(1A): 19-24
62. O'laughlin J.C., Silviso G.R., Ivey K.J.; HEALING OF ASPIRIN-ASSOCIATED PEPTIC ULCER DISEASE DESPITE CONTINUED SALICYLATE INGESTION. *Arch. Intern.Med.* 1981;141: 781-83
63. O'laughlin J.C., Hoftiezer J.W., Ivey K.J.; EFFECT OF ASPIRIN ON THE HUMAN STOMACH IN NORMALS: ENDOSCOPIC COMPARISON OF DAMAGE PRODUCED ONE HOUR, 24 HOURS, AND 2 WEEKS AFTER ADMINISTRATION. *Scand. Journal of Gastroent.* 1981; 16(supp.67): 211-14
64. GLYKOKOLL. In: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie*, 8. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1976
65. Leonards J.R., Levy G.; REDUCTION OR PREVENTION OF ASPIRIN-INDUCED OCCULT GASTROINTESTINAL BLOOD LOSS IN MAN. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1969;10: 571-75
66. Levy G.; PHARMACOKINETICS OF SALICYLATE ELIMINATION IN MAN. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1965;54: 959-67
67. Levy M.; ASPIRIN USE IN PATIENTS WITH MAJOR UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING AND PEPTIC-ULCER DISEASE. *New England Journal of Medicine* 1974; 290(21): 1158-62
68. Lockard O.O., Ivey K.J., Butt J.H., Silviso G.R., Sisk C., Holt S.; THE PREVALENCE OF DUODENAL LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASES ON CHRONIC ASPIRIN THERAPY. *Gastrointestinal Endoscopy* 1980;26(1): 5-7

69. Ioebl D.H., Craig R.M., Colic D.D., Ridolfo A.S., Falk J., Schmid F.R.; GASTROINTESTINAL BLOOD LOSS. EFFECT OF ASPIRIN, FENOPROFEN, AND ACETAMINOPHEN IN RHEUMATOID ARTHRITIS AS DETERMINED BY SEQUENTIAL GASTROSCOPY AND RADIOACTIVE FECAL MARKERS. *Jama* 1977; 237(10): 976-81
70. GLYCINE. In: Martindale. The Extra Pharmacopoeia, 28. Auflage, The Pharmaceutical Press, London, 1982
71. GLYCINE. In: The Merck Index, 10. Auflage, Merck & Co. Inc., Rahway N.J. USA
72. Metzger W.H., McAdam I.Mc, Bluestone R., Guth P.H.; ACUTE GASTRIC MUCOSAL INJURY DURING CONTINUOUS OR INTERRUPTED ASPIRIN INGESTION IN HUMANS. *Digestive Diseases* 1976;21(11): 963-68
73. Miller T.A.; PROTECTIVE EFFECTS OF PROSTAGLANDINS AGAINST GASTRIC MUCOSAL DAMAGE: CURRENT KNOWLEDGE AND PROPOSED MECHANISMS. *American Journal of Physiology* 1983;265: 601-23
74. Morris A.D., Holt S.D., Silvano G.R., Hewitt J., Iatun W., Grandone J., Butt J.H., Ivey K.J.; EFFECT OF ANTI-INFLAMMATORY DRUG ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. AN ENDOSCOPIC ASSESSMENT. *Scand. Journal of Gastroent.* 1981;16(Suppl.67): 131-35
75. Newcomer A.D., McGill D.B.; DISTRIBUTION OF DISACCHARIDASE ACTIVITY IN THE SMALL BOWEL OF NORMAL AND LACTASE-DEFICIENT SUBJECTS. *Gastroenterology* 1966;51(4): 481-88
76. Nordström C., Dahlqvist A.; QUANTITATIVE DISTRIBUTION OF SOME ENZYMES ALONG THE VILLI AND CRYPTS OF HUMAN SMALL INTESTINE. *Scand. Journal of Gastroent.* 1973;8: 407-16
77. Piper D.W., McIntosh J.H., Ariotti D.E., Fenton B.H., MacLennan R.; ANALGESIC INGESTION AND CHRONIC PEPIC ULCER. *Gastroenterology* 1981;80: 427-32
- 78.1. Produkt-Information: TEST-COMBINATION GLUCOSE GOD-PERID^R-METHODE
Boehringer Mannheim GmbH, Diagnostika, Ausgabe Dezember 1978
- 78.2. Produkt-Information: TEST-COMBINATION GLUCOSE HEXOKINASE^R-METHODE
Boehringer Mannheim GmbH, Diagnostika, Ausgabe April 1982
79. Rainsford K.D., ELECTRONMICROSCOPIC OBSERVATIONS ON THE EFFECTS OF ORALLY ADMINISTERED ASPIRIN AND ASPIRIN-BICARBONATE MIXTURES ON THE DEVELOPMENT OF GASTRIC MUCOSAL DAMAGE IN THE RAT; *Gut* 1975;16: 514-27
80. Rapson H.D.C., Singleton D.O., Stuart A.C.E., Taylor M.P.; PHYSICO-CHEMICAL STUDIES OF ASPIRIN WITH GLYCINE; *J. Pharm. Pharmacol.* 1959;11 (Suppl): 210I
81. Robert A.; ANTISECRETORY, ANTIULCER, CYTOPROTECTIVE AND DIARRHOEGENIC PROPERTIES OF PROSTAGLANDINS. *Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research* 1976;2: 507-20

82. Robert A.; CYTOPROTECTION: DEFINITION AND CONCEPT. In: Symposium Barriere Muqueuse Digestive et Cyto-Protection, Abstracts; Paris, 1985
83. Rommel K., Böhmer R.; MESSUNG DER DISACCHARIDASEN DER DÜNNDARMSCHLEIMHAUT. In: Englhardt, Lommel (Hrsg); Malabsorption, Maldigestion, Verlag Chemie, Weinheim, 1974
84. Rote Liste, Edition Cantor, Aulendorf 1983
85. Sachs L.; ANGEWANDTE STATISTIK, 4. Auflage der "Statistische Auswertungsmethoden", Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1974
86. Schmid J.; ZUR PHARMAKOKINETIK "SCHWACHWIRKSAMER ANALGETIKA". In: Zur Problematik der schwachwirksamen Analgetika. G. Braun Verlag, Karlsruhe, 1984
87. Shmerling D.H., Auricchio S., Rubino A., Hadorn B., Prader A.; DER SEKUNDÄRE MANGEL AN INTESTINALER DISACCHARIDASEAKTIVITÄT BEI DER CÖLIAKIE. Helvetica Paediatrica Acta 1964;19: 507-25
88. Silviso G.R., Ivey K.J., Butt J.H., Lockard O.O., Holt S.D., Sisk C., Baskin W.N., MacKercher P.A., Hewett J.; INCIDENCE OF GASTRIC LESIONS IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE ON CHRONIC ASPIRIN THERAPY. Annals of Internal Medicine 1979;91(4): 517-20
89. Skovbjerg H.; IMMUNOELECTROPHORETIC STUDIES ON HUMAN SMALL INTESTINAL BRUSH BORDER PROTEINS - THE LONGITUDINAL DISTRIBUTION OF PEPTIDASES AND DISACCHARIDASES. Clinica Chimica Acta 1981;112: 205-12
90. Szepevölgyi J., Zsinka A.; EFFECT OF SALICYLATE ON THE ACTIVITY OF CERTAIN ENZYMES IN THE SMALL INTESTINE OF RATS. Acta Physiologica Scientiarum Hungaricae 1980;56: 86
91. Thorsen W.B., Western D., Tanaka Y., Morrissey J.F.; ASPIRIN INJURY TO THE GASTRIC MUCOSA. Arch. Intern. Med. 1968;121: 499-506
92. Triadou N., Bataille J., Schmitz J.; LONGITUDINAL STUDY OF THE HUMAN INTESTINAL BRUSH BORDER MEMBRANE PROTEINS. DISTRIBUTION OF THE MAIN DISACCHARIDASES AND PEPTIDASES. Gastroenterology 1983;85(6): 1326-32
93. Turnberg L.A.; PH GRADIENTS IN THE GASTRODUODENAL MUCUS GEL. In: Symposium Barriere Muqueuse Digestive et Cyto-Protection, Abstracts, Paris, 1985
94. Vane J.R.; INHIBITION OF PROSTAGLANDIN SYNTHESIS AS A MECHANISM OF ACTION FOR ASPIRIN-LIKE DRUGS. Nature New Biology 1971; 231: 232-35
95. Welsh J.D., Rohrer G.V., Walker A.; HUMAN INTESTINAL DISACCHARIDASE ACTIVITY. Arch. Int. Medicine 1966; 117: 488-94
96. Whittle B.J.R.; ARACHIDONIC ACID METABOLITES AND THE GASTRO-INTESTINAL TOXICITY OF ANTI-INFLAMMATORY AGENTS. Prostaglandins 1981; 21(Suppl): 113-18

97. Whittle B.J.R.; TEMPORAL RELATIONSHIP BETWEEN CYCLOOXYGENASE INHIBITION, AS MEASURED BY PROSTACYCLIN BIOSYNTHESIS, AND THE GASTRO-INTESTINAL DAMAGE INDUCED BY INDOMETHACIN IN THE RAT. Gastroenterology 1981;80(1): 94-98
98. Wohlgemuth J.; ÜBER ASPIRIN (ACETYLSALICYLSÄURE). Therapeutische Monatshefte 1899; 13: 276-78
99. Wood P.H.N., Harvey-Smith E.A., Dixon A.St.J.; SALICYLATES AND GASTROINTESTINAL BLEEDING: British Medical Journal 1962; 1: 669-75

LEBENS LAUF

Heinz Paul FriebeI, römisch-katholisch, geboren am 18.7.1960 in Rosenheim als erstes Kind des Lehrer-ehepaars Klaus und Felicitas FriebeI geborene Irzik. 1966 bis 1970 Besuch der Volksschule in Stephanskirchen, Übertritt auf das Finsterwalder-Gymnasium Rosenheim, zur 12. Klasse Wechsel auf das Ignaz-Günther-Gymnasium Rosenheim und Abitur im Frühjahr 1979. Ein Semester Maschinenbaustudium an der Technischen Universität München und Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München ab Frühjahr 1980, drittes Staatsexamen im Mai 1986. Derzeit Zivildienst als Arzt an der Chirurgischen Abteilung der Filderklinik in Filderstadt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Beteiligten für ihre Unterstützung bedanken, besonders bei Herrn Prof. Kaess für die Überlassung des Themas und seine Beratung, bei Herrn Dr. Kuntzen für die Durchführung der Endoskopien und seine geduldige und freundliche Betreuung während der gesamten Zeit, bei Frau Mayer, Frau Beier und Frau Fechner vom Gastroenterologischen Labor für ihre Hilfe, bei Herrn Thieme vom ISB für seine Vorschläge zur statistischen Auswertung, bei Frau Lutz-Hainke für ihre Schreibarbeiten, bei der Fa. Pfleger für die finanzielle und organisatorische Unterstützung und nicht zuletzt auch bei den Schwestern der Endoskopie..

